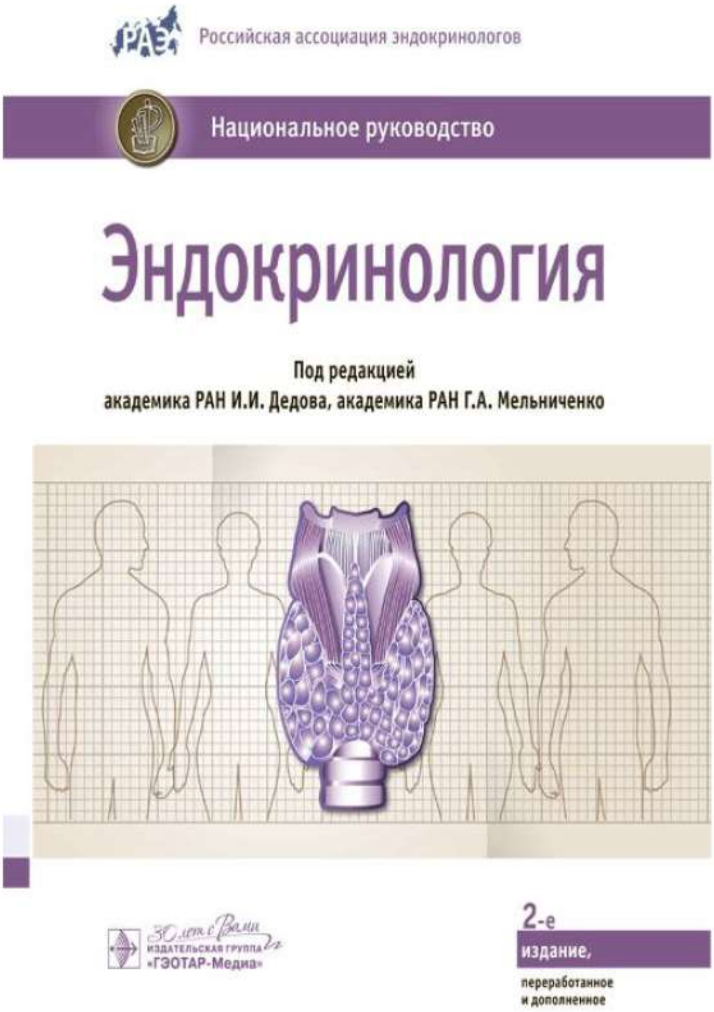
Электронное издание на основе: Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. - 1112 с. : ил. - **ISBN 978-5-9704-8147-9**.



Аннотация
Национальные руководства - серия практических руководств по основным медицинским специальностям, включающих специальную информацию, необходимую врачу для непрерывного последипломного образования. В отличие от других изданий в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения.

В национальном руководстве "Эндокринология" приведены современные рекомендации по профилактике, диагностике, лечению эндокринных заболеваний и реабилитации эндокринологических больных. Особое внимание уделено ведению больных с наиболее распространенными заболеваниями эндокринной системы, такими как сахарный диабет, ожирение, остеопороз, болезни щитовидной железы. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике эндокринных заболеваний подготовлены ведущими специалистами и отражают объединенную, согласованную позицию отечественной научной школы.

В настоящем, втором издании пересмотрены и обновлены все разделы руководства с учетом последних международных и отечественных рекомендаций.

Руководство предназначено эндокринологам, терапевтам, врачам общей практики, а также студентам старших курсов медицинских вузов, интернам, ординаторам, аспирантам.

Э64 **Эндокринология** : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. — 1112 с. : ил. — (Серия «Национальные руководства»).

ISBN 978-5-9704-8147-9

«Национальные руководства» — серия практических руководств по основным медицинским специальностям, включающих специальную информацию, необходимую врачу для непрерывного последипломного образования. В отличие от других изданий в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения.

В национальном руководстве «Эндокринология» приведены современные рекомендации по профилактике, диагностике, лечению эндокринных заболеваний и реабилитации эндокринологических больных. Особое внимание уделено ведению больных с наиболее распространенными заболеваниями эндокринной системы, такими как сахарный диабет, ожирение, остеопороз, болезни щитовидной железы. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике эндокринных заболеваний подготовлены ведущими специалистами и отражают объединенную, согласованную позицию отечественной научной школы.

В настоящем, втором издании пересмотрены и обновлены все разделы руководства с учетом последних международных и отечественных рекомендаций.

Руководство предназначено эндокринологам, терапевтам, врачам общей практики, а также студентам старших курсов медицинских вузов, интернам, ординаторам, аспирантам.

УДК 616.43/45(035.3)
ББК 54.151я81

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ
УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ
Раздел I. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ
Глава 1. Клинические методы диагностики
Глава 2. Лабораторные методы диагностики
Глава 3. Инструментальные методы диагностики
Раздел II. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ
Глава 4. Фармакотерапия
Глава 5. Немедикаментозное лечение
Глава 6. Лучевые методы лечения
Глава 7. Хирургические методы лечения
Глава 8. Гемодиализ
Глава 9. Лазерная коагуляция сетчатки
Раздел III. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
Глава 10. Сахарный диабет
Глава 11. Ожирение
Глава 12. Нервная анорексия
Глава 13. Болезни щитовидной железы
Глава 14. Нейроэндокринные заболевания
Глава 15. Болезни надпочечников
Глава 16. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена
Глава 17. Репродуктивная эндокринология
Глава 18. Аутоиммунные полигландулярные синдромы
Глава 19. Синдромы множественных эндокринных неоплазий
Дополнительные иллюстрации

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.......... 6
Участники издания.......... 7
Методология создания и программа обеспечения качества.......... 12
Список сокращений и условных обозначений.......... 15

РАЗДЕЛ I. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ.......... 19

Глава 1. Клинические методы диагностики.......... 21
Сбор жалоб, анамнеза, осмотр тела. *Гурова О.Ю.* 21
Пальпация щитовидной железы. *Мазурина Н.В., Абрамова Н.А.* 27
Осмотр и пальпация молочных желез. *Кузнецов Н.С.*.......... 29
Измерение роста и его оценка. *Тюльпаков А.Н.* 33
Оценка полового развития. *Карева М.А., Чеботникова Т.В.*.......... 46
Оценка степени гирсутизма. *Гринева Е.Н.*.......... 52
Исследование органа зрения. *Липатов Д.В.* 60

Глава 2. Лабораторные методы диагностики.......... 63
Биохимическое исследование крови и мочи. *Ильин А.В.* 63
Гормоны и их метаболиты в крови и моче. *Ильин А.В.*.......... 69
Иммунологический анализ крови. *Репина Е.А.*.......... 92
Диагностические пробы. *Гурова О.Ю.* 97
Молекулярно-генетическая диагностика. *Колодкина А.А.*.......... 114

Глава 3. Инструментальные методы диагностики.......... 126
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия) костной ткани. *Чернова Т.О.* 126
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия) «все тело». *Чернова Т.О.* 131
Компьютерная томография надпочечников. *Ремизов О.В.*.......... 134
Магнитно-резонансная томография гипофиза. *Воронцов А.В.* 145
Магнитно-резонансная томография надпочечников. *Воронцов А.В.* 151
Рентгенография турецкого седла. *Бухман А.И.* 155
Рентгенография костей кисти и запястья. *Ремизов О.В.* 164
Рентгенография позвоночника. *Бухман А.И.*.......... 168
Радионуклидные методы исследования в эндокринологии. *Румянцев П.О., Фомин Д.К.* 176
Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы. *Ванушко В.Э.*.......... 192
Ультразвуковое исследование околощитовидных желез. *Артемова А.М.*.......... 195
Ультразвуковое исследование щитовидной железы. *Солдатова Т.В.*.......... 202

РАЗДЕЛ II. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ 219

Глава 4. Фармакотерапия.......... 221
Сахароснижающие препараты. *Майоров А.Ю., Колода Д.Е.* 221
Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы. *Мануйлова Ю.А., Колода Д.Е.* 265
Препараты для лечения нейроэндокринных заболеваний. *Молитвословова Н.Н., Колода Д.Е.*.......... 281
Препараты половых гормонов. *Бармина И.И., Колода Д.Е.*.......... 305
Препараты, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен и костное ремоделирование. *Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.* 324
Препараты, снижающие массу тела. *Гурова О.Ю., Колода Д.Е., Мазурина Н.В.*.......... 347

Глава 5. Немедикаментозное лечение ... 354
Диетотерапия. *Дзгоева Ф.Х.* ... 354
Физические упражнения. *Ремизов О.В.* ... 360
Глава 6. Лучевые методы лечения ... 381
Терапия радиоактивным йодом. *Фомин Д.К., Свириденко Н.Ю., Румянцев П.О.* ... 381
Лучевые методы лечения пациентов с аденомами гипофиза. *Трунин Ю.Ю.* ... 390
Глава 7. Хирургические методы лечения ... 395
Хирургическое лечение болезней щитовидной железы. *Ванушко В.Э.* ... 395
Хирургическое лечение гиперпаратиреоза. *Ким И.В.* ... 398
Хирургическое лечение болезней надпочечников. *Бельцевич Д.Г.* ... 404
Хирургическое лечение аденом гипофиза. *Григорьев А.Ю.* ... 407
Глава 8. Гемодиализ. *Шестакова М.В., Мартынов С.А.* ... 414
Глава 9. Лазерная коагуляция сетчатки. *Липатов Д.В.* ... 428

РАЗДЕЛ III. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ... 433

Глава 10. Сахарный диабет ... 435
Введение. *Майоров А.Ю.* ... 435
Сахарный диабет 1-го типа. *Смирнова О.М., Кононенко И.В.* ... 443
Сахарный диабет 2-го типа. *Майоров А.Ю., Суркова Е.В.* ... 457
Гестационный сахарный диабет. *Григорян О.Р., Андреева Е.Н.* ... 473
Поражение сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете. *Бондаренко И.З., Калашников В.Ю.* ... 481
Поражение глаз при сахарном диабете. *Липатов Д.В.* ... 494
Диабетическая нейропатия. *Галстян Г.Р., Роживанов Р.В.* ... 499
Диабетическая нефропатия. *Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В.* ... 508
Синдром диабетической стопы. *Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю.* ... 533
Ведение сахарного диабета и стрессовой гипергликемии в период интенсивной терапии и в периоперационном периоде. *Старостина Е.Г.* ... 549
Гипогликемия и гипогликемическая кома. *Глинкина И.В.* ... 560
Гиперосмолярное гипергликемическое состояние. *Старостина Е.Г.* ... 566
Лактат-ацидоз. *Старостина Е.Г.* ... 572
Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома. *Старостина Е.Г.* ... 576
Глава 11. Ожирение. *Савельева Л.В.* ... 585
Глава 12. Нервная анорексия. *Старостина Е.Г.* ... 595
Глава 13. Болезни щитовидной железы ... 604
Синдром гипотиреоза. *Свириденко Н.Ю., Абрамова Н.А.* ... 604
Синдром тиреотоксикоза. *Свириденко Н.Ю., Абрамова Н.А.* ... 616
Узловой зоб. *Ванушко В.Э.* ... 624
Амиодарон-индуцированные тиреопатии. *Свириденко Н.Ю.* ... 628
Хронический аутоиммунный тиреоидит. *Свириденко Н.Ю., Абрамова Н.А.* ... 638
Диффузный эутиреоидный зоб. *Абдулхабирова Ф.М., Абрамова Н.А.* ... 645
Коллоидный узловой зоб. *Абдулхабирова Ф.М., Абрамова Н.А.* ... 651
Подострый тиреоидит. *Свириденко Н.Ю., Абрамова Н.А.* ... 658
Рак щитовидной железы. *Румянцев П.О.* ... 663
Эндокринная офтальмопатия. *Липатов Д.В., Свириденко Н.Ю.* ... 675
Тиреотоксический криз. *Петунина Н.А.* ... 688
Гипотиреоидная кома. *Петунина Н.А.* ... 696
Глава 14. Нейроэндокринные заболевания ... 703
Инциденталома гипофиза. *Иловайская И.А.* ... 703
Синдром «пустого» турецкого седла. *Иловайская И.А.* ... 705
Синдром гипогликемии. *Глинкина И.В.* ... 710
Синдром гиперпролактинемии. *Романцова Т.И.* ... 716

Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых).
Иловайская И.А. ... 722
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.
Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. ... 735
Синдром высокорослости. *Потешкин Ю.Е., Колода Д.Е.* ... 738
Синдром низкорослости. *Петеркова В.А.* ... 749
Акромегалия и гипофизарный гигантизм. *Пронин В.С.* ... 766
Болезнь Иценко–Кушинга. *Иловайская И.А.* ... 778
Гормонально-неактивные опухоли гипофиза. *Иловайская И.А.* ... 784
Нейроэндокринные опухоли. *Иловайская И.А.* ... 792
Несахарный диабет. *Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А.* ... 804
Пролактинома. *Романцова Т.И.* ... 810
Глава 15. Болезни надпочечников ... 816
Инциденталома надпочечника. *Бельцевич Д.Г.* ... 816
Синдром гиперкортицизма. *Иловайская И.А.* ... 823
Синдром гипокортицизма. *Иловайская И.А.* ... 832
Первичный гиперальдостеронизм. *Бельцевич Д.Г.* ... 837
Врожденная дисфункция коры надпочечников. *Тюльпаков А.Н.* ... 849
Гормонально-неактивные опухоли надпочечников. *Латкина Н.В.* ... 859
Кортикостерома. *Латкина Н.В.* ... 864
Острая надпочечниковая недостаточность. *Павлова М.Г.* ... 871
Первичная надпочечниковая недостаточность. *Иловайская И.А.* ... 878
Феохромоцитома. *Бельцевич Д.Г.* ... 888
Глава 16. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена ... 895
Синдром гиперкальциемии. *Мокрышева Н.Г.* ... 895
Синдром гипокальциемии. *Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.* ... 903
Синдром гиперпаратиреоза. *Мокрышева Н.Г.* ... 910
Остеопороз. *Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.* ... 920
Синдром остеомаляции. *Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.* ... 946
Болезнь Педжета. *Пигарова Е.А.* ... 952
Первичный гиперпаратиреоз. *Мокрышева Н.Г.* ... 958
Глава 17. Репродуктивная эндокринология ... 977
Аменорея. *Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Геворкян М.А.* ... 977
Нарушение формирования пола. *Деркач Д.А.* ... 995
Синдром гиперандрогении у женщин. *Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Ужегова Ж.А., Чеботникова Т.В.* ... 1005
Синдром гипогонадизма у мужчин. *Роживанов Р.В.* ... 1018
Синдром гинекомастии. *Роживанов Р.В., Калинченко С.Ю.* ... 1029
Синдром преждевременного полового созревания. *Карева М.А., Семичева Т.В.* ... 1035
Синдром задержки полового развития. *Карева М.А., Семичева Т.В.* ... 1044
Климактерический период и менопауза. *Григорян О.Р., Зайдиева Я.З.* ... 1058
Синдром поликистозных яичников. *Гринева Е.Н.* ... 1069
Глава 18. Аутоиммунные полигландулярные синдромы. *Орлова Е.М.* ... 1081
Глава 19. Синдромы множественных эндокринных неоплазий.
Иловайская И.А. ... 1089
Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа.
Иловайская И.А. ... 1089
Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа.
Бельцевич Д.Г. ... 1096
Синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа.
Иловайская И.А. ... 1104
Предметный указатель ... 1106

ПРЕДИСЛОВИЕ

Национальное руководство по эндокринологии представляет собой фундаментальный труд, отражающий современный уровень развития клинической эндокринологии, работа над которым проводилась под эгидой Российской ассоциации эндокринологов при активном участии сотрудников крупнейших научно-исследовательских учреждений Москвы, Санкт-Петербурга и других городов России. Благодаря объединению в авторский коллектив большинства ведущих эндокринологов России удалось создать руководство, отражающее согласованную позицию отечественной научной школы по всем актуальным проблемам эндокринологии.

В России, как и в большинстве развитых стран мира, эндокринные заболевания, в частности сахарный диабет, являются одной из основных причин смертности и инвалидизации. В книге «Эндокринология. Национальное руководство» приведены современные рекомендации по профилактике, диагностике, лечению эндокринных заболеваний и реабилитации эндокринологических больных. Особое внимание уделено ведению больных с наиболее распространенными заболеваниями эндокринной системы, такими как

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

сахарный диабет, ожирение, остеопороз, болезни щитовидной железы. Изложены диагностические подходы к пациентам с наиболее распространенными эндокринологическими синдромами: гиперкорти-цизмом, узловым зобом, гипогонадизмом и др.

Рекомендации по диагностике и лечению основаны на обширном клиническом опыте работы ведущих отечественных учреждений и на результатах многоцентровых научных исследований, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом.

Непрерывное развитие медицины (новые клинические исследования, рекомендации, фармакологические препараты) обусловило необходимость пересмотра и доработки национального руководства по эндокринологии и выхода второго издания книги.

В соответствии с последними достижениями медицинских технологий во второе издание национального руководства по эндокринологии авторами были внесены исправления и дополнения, а также написаны новые актуальные разделы. Более подробно изложена тактика ведения пациентов с учетом последних международных рекомендаций. Детально рассмотрены механизмы действия фармакологических препаратов и добавлены не описанные ранее группы лекарственных веществ, успевших зарекомендовать себя с момента выхода первого издания

Мы надеемся, что информация, изложенная в руководстве, послужит стандартом оказания эндокринологической помощи в России, будет способствовать дальнейшему снижению заболеваемости и смертности от эндокринных заболеваний.

Любые замечания и предложения по совершенствованию данного руководства будут с благодарностью приняты авторами и учтены при переиздании книги.

Главные редакторы академик РАН *И.И. Дедов,* академик РАН *Г.А. Мельниченко*

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Дедов Иван Иванович - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Мельниченко Галина Афанасьевна - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Андреева Елена Николаевна - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, зав. отделением эндокринной гинекологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Галстян Гагик Радикович - д-р мед. наук, проф., зав. отделением диабетической стопы Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Дзеранова Лариса Константиновна - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Карева Мария Андреевна - канд. мед. наук, зав. отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Мазурина Наталия Валентиновна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

РЕЦЕНЗЕНТЫ

Гринева Елена Николаевна - д-р мед. наук, проф., директор Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии, функциональной диагностики и клиникой лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Мкртумян Ашот Мусаелович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Суплотова Людмила Александровна - д-р мед. наук, проф. кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный эндокринолог Тюменской области

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Воронкова Ия Александровна - канд. мед. наук, врач лаборатории патомор-фологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

АВТОРЫ

Абдулхабирова Фатима Магомедовна - канд. мед. наук, зав. лабораторией цитологии и цитогенетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Андреева Елена Николаевна - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, зав. отделением эндокринной гинекологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

t.me/medicina — free

https://t.me/medicina_free

Артемова Алла Михайловна - врач отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Бармина Ирина Игоревна - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Белая Жанна Евгеньевна - д-р мед. наук, зав. отделением нейроэндокриноло-гии и остеопатий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Бельцевич Дмитрий Германович - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Бондаренко Ирина Зиятовна - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения неотложной и интервенционной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Бухман Адольф Исаакович - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения магнитно-резонансной томографии и отделения компьютерной томографии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Ванушко Владимир Эдуардович - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Воронцов Александр Валерьевич - д-р мед. наук, зав. отделением магнитно-резонансной томографии и отделения компьютерной томографии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Галстян Гагик Радикович - д-р мед. наук, проф., зав. отделением диабетической стопы Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Глинкина Ирина Владимировна - канд. мед. наук, доц. кафедры эндокринологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Григорьев Андрей Юрьевич - д-р мед. наук, зав. отделением нейрохирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Григорян Ольга Рафаэльевна - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Гринева Елена Николаевна - д-р мед. наук, проф., директор Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии, функциональной диагностики и клиникой лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Гурова Олеся Юрьевна - канд. мед. наук, врач-эндокринолог, доц. кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна - канд. мед. наук, врач отделения терапии с группой ожирения Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Дзеранова Лариса Константиновна - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Деркач Дмитрий Анатольевич - зав. операционным блоком Института клинической эндокринологии и Института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Иловайская Ирэна Адольфовна - канд. мед. наук, доц., ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Ильин Александр Викторович - зав. клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Калашников Виктор Юрьевич - д-р мед. наук, зав. отделом кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Карева Мария Андреевна - канд. мед. наук, зав. отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Ким Илья Викторович - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Колода Дмитрий Евгеньевич - руководитель научного отдела АО «Р-Фарм»

Колодкина Анна Александровна - канд. мед. наук, научный сотрудник отделения наследственных эндокринопатий Института детской эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Кононенко Ирина Владимировна - канд. мед. наук, врач-диабетолог отдела прогнозирования и инноваций диабета Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Кузнецов Николай Сергеевич - д-р мед. наук, проф., зав. отделом хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

https://t.me/medicina_free

Латкина Нонна Вадимовна - канд. мед. наук, врач-хирург отдела хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Липатов Дмитрий Валентинович - д-р мед. наук, зав. отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Мазурина Наталия Валентиновна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Майоров Александр Юрьевич - д-р мед. наук, зав. отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, президент ОООИ «Российская диабетическая ассоциация»

Мануйлова Юлия Александровна - канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии № 1, врач-эндокринолог эндокринологического терапевтического отделения № 1 Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Мартынов Сергей Андреевич - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Мокрышева Наталья Георгиевна - д-р мед. наук, зав. отделением патологии околощитовидных желез, заместитель директора по научно-лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Молитвословова Наталья Николаевна - д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Орлова Елизавета Михайловна - канд. мед. наук, доц. кафедры патологии человека лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Павлова Мария Геннадиевна - канд. мед. наук, доц. кафедры эндокринологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Петеркова Валентина Александровна - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор Института детской эндокринологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Петунина Нина Александровна - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Пигарова Екатерина Александровна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Потешкин Юрий Евгеньевич - канд. мед. наук, доц. кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Пронин Вячеслав Сергеевич - д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Ремизов Олег Валерьевич - д-р мед. наук, доц., ректор ФГБОУ ВО «СевероОсетинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Репина Екатерина Александровна - канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог, ведущий специалист ООО «Многопрофильный клинико-диагностический центр»

Роживанов Роман Викторович - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Рожинская Людмила Яковлевна - д-р мед. наук, проф., врач высшей категории отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Романцова Татьяна Ивановна - д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Румянцев Павел Олегович - д-р мед. наук, директор Института онкоэндо-кринологии, зав. отделом радионуклидной диагностики и терапии (ядерной медицины) Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Савельева Лариса Викторовна - канд. мед. наук, зав. отделением профилактики и терапии эндокринопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Свириденко Наталья Юрьевна - д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии, зам. директора по лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Смирнова Ольга Михайловна - д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Солдатова Татьяна Васильевна - канд. мед. наук, зав. отделением ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Старостина Елена Георгиевна - д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Суркова Елена Викторовна - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела прогнозирования и инноваций диабета Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Токмакова Алла Юрьевна - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения диабетической стопы Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Трунин Юрий Юрьевич - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения радиологии и радиохирургии ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Тюльпаков Анатолий Николаевич - д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины, зав. отделением наследственных эндокринопатий детского возраста Института детской эндокринологии, зам. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Ужегова Жанна Александровна - врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, радиохирург, эндокринолог отделения эндокринной гинекологии Института эндокринной гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Фомин Дмитрий Кириллович - д-р мед. наук, проф., руководитель клиники ядерной медицины ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

Чернова Татьяна Олеговна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела лучевой диагностики, отделений компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Шамхалова Минара Шамхаловна - д-р мед. наук, врач высшей категории отделения диабетической болезни почек и посттрасплантационной реабилитации, зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Шереметьева Екатерина Викторовна - канд. мед. наук, врач эндокринолог-гинеколог консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Шестакова Марина Владимировна - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ И ПРОГРАММА ОБЕСПЕЧЕНИЯ

КАЧЕСТВА

Национальные руководства - первая в России серия руководств по медицинским специальностям, включающих всю основную информацию, необходимую врачу для практической деятельности и непрерывного медицинского образования. В отличие от большинства других руководств в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения заболеваний.
Почему необходимы национальные руководства? Динамичное развитие медицинской науки, быстрое внедрение в клиническую практику новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения требуют от врача непрерывного повышения профессионализма и обновления знаний на протяжении всей его профессиональной жизни. Данная задача лишь частично решается системой последипломного образования и периодической сертификацией специалистов. Быстро возрастающий объем научной медицинской информации предъявляет особые требования к качеству используемых учебных и справочных руководств, особенно с учетом внедрения в широкую клиническую практику достижений медицины, основанной на доказательствах.

Ниже приведено описание требований и мероприятий по их обеспечению, которые были использованы при подготовке национального руководства по эндокринологии.

КОНЦЕПЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ПРОЕКТОМ

Для работы над проектом была создана группа управления в составе руководителя и менеджеров проекта.

Для разработки концепции и системы управления проектом его менеджеры провели множество консультаций с отечественными и зарубежными специалистами - руководителями профессиональных обществ, ведущими разработчиками клинических рекомендаций, организаторами здравоохранения, представителями страховых компаний и компаний, производящих лекарственные средства (ЛС) и медицинское оборудование.

В результате разработаны концепция проекта, сформулированы этапы, их последовательность и сроки исполнения, требования к этапам и исполнителям; утверждены инструкции и методы контроля.

ЦЕЛЬ

Обеспечить врача всей современной информацией в области эндокринологии, необходимой для непрерывного медицинского образования, что позволит значительно повысить качество специализированной медицинской помощи в Российской Федерации.

ЗАДАЧИ

• Проанализировать все современные источники достоверной высококачественной информации.

• На основе полученных данных составить обобщающие материалы с учетом особенностей отечественного здравоохранения по следующим направлениям:

◊ клинические рекомендации; ◊ диагностические методы; ◊ немедикаментозные методы лечения; ЛС.

• Подготовить издание, соответствующее всем современным требованиям к национальному руководству по отдельной специальности.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

АУДИТОРИЯ

Национальное руководство по эндокринологии предназначено врачам-терапевтам, эндокринологам, врачам общей практики, а также ординаторам, интернам и студентам старших курсов медицинских вузов.

ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ

Создание команды управления, команды разработчиков концепции, выбор тем, поиск литературы, написание авторских материалов, экспертиза, редактирование, независимое рецензирование с получением обратной связи от рецензентов (специалистов, практикующих врачей, организаторов здравоохранения, производителей ЛС, медицинского оборудования, представителей страховых компаний и др.), публикация, внедрение, получение обратной связи и дальнейшее улучшение.

СОДЕРЖАНИЕ

Как и все книги серии, национальное руководство по эндокринологии включает описание методов диагностики и лечения, клинико-анатомических форм заболеваний с особенностями у разных групп пациентов.

РАЗРАБОТЧИКИ

• Авторы-составители - практикующие врачи, сотрудники научно-исследовательских учреждений России, руководители кафедр.

• Главные редакторы - акад. РАН Иван Иванович Дедов, акад. РАН Галина Афанасьевна Мельниченко.

• Редакторы издательства - практикующие врачи с опытом работы в издательстве не менее 5 лет.

• Руководители проекта - опыт руководства проектами с большим числом участников при ограниченных сроках создания, владение методологией создания специализированных медицинских руководств.

• Всем специалистам были предоставлены описание проекта, формат статьи, инструкция по составлению каждого элемента содержания, источники информации и инструкции по их использованию, пример каждого элемента содержания. В инструкциях для составителей указывались необходимость подтверждения эффективности (польза/вред) вмешательств в независимых источниках информации, недопустимость упоминания каких-либо коммерческих наименований. Приведены международные (некоммерческие) названия ЛС, которые проверялись редакторами издательства по Государственному реестру лекарственных средств. В требованиях к авторам-составителям было подчеркнуто, что материалы должны кратко и конкретно отвечать на клинические вопросы. После редактирования текст согласовывали с авторами.

Со всеми разработчиками руководитель проекта и ответственные редакторы поддерживали непрерывную связь по телефону и электронной почте с целью решения оперативных вопросов.

Мнение разработчиков не зависело от производителей ЛС и медицинской техники.

Таким образом, руководство в удобной и доступной форме содержит все необходимые для практической деятельности и непрерывного медицинского образования сведения по эндокринологии.

Все приведенные материалы рекомендованы Российской ассоциацией эндокринологов и ведущими научно-исследовательскими институтами.

РЕКЛАМА

В инструкциях для авторов, научных редакторов и рецензентов подчеркивалась необходимость использования при работе над национальным руководством только достоверных источников информации, не зависящих от мнения производителей ЛС и медицинской техники, что в конечном счете обеспечило отсутствие информации рекламного характера в авторских материалах руководства.

Реклама производителей ЛС и медицинской техники в этом издании представлена в виде тематических врезов, публикуемых на сером фоне.

ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ

Замечания и пожелания по подготовке и содержанию книги «Эндокринология. Национальное руководство», 2-е издание можно направлять по адресу: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12; электронный адрес: rio@geotar.ru.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♦ - торговое название лекарственного средства

ᵖ - лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации ᵃ - лекарственное средство аннулировано в Российской Федерации АГ - артериальная гипертензия

аГПП-1 - агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

АД - артериальное давление

АДГ - антидиуретический гормон

АЗТ - андрогенная заместительная терапия

АИТ - аутоиммунный тиреоидит

АКТГ - адренокортикотропный гормон

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АМГ - антимюллеров гормон

АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов АПА - альдостеронпродуцирующая аденома

АПС - аутоиммунные полигландулярные (полиэндокринные) синдромы

https://t.me/medicina_free

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АРП - активность ренина плазмы

АРС - альдостерон-рениновое соотношение

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АТФ - аденозинтрифосфат

БПД - большая проба с дексаметазоном

БСПС (=ГСПГ=ПССГ) - белок, связывающий половые стероиды

ВДКН - врожденная дисфункция коры надпочечников

ГЗГА - глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм

ГИФ - гипоксия-индуцированный фактор

ГНОГ - гормонально-неактивные опухоли гипофиза

Гн-РГ (ГТРГ) - гонадотропин-рилизинг-гормон

ГСД - гестационный сахарный диабет

ГСПГ (=БСПС=ПССГ) - глобулин, связывающий половые гормоны

ДГТ - дигидротестостерон

ДГЭА - дегидроэпиандростерон

ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон-сульфат

ДЛТ - дистанционная лучевая терапия

ДКА - диабетический кетоацидоз

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗГТ - заместительная гормональная терапия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИГА - идиопатический гиперальдостеронизм

ИГА - идиопатический гиперальдостеронизм

ИДД - инсулин длительного действия

иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)

ИКД - инсулин короткого действия

ИМТ - индекс массы тела

иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)

ИР - инсулинорезистентность

ИСА - индекс свободных андрогенов

ИСД - инсулин средней продолжительности действия

ИСДД - инсулины сверхдлительного действия

ИУКД - инсулин ультракороткого действия

ИФА - иммуноферментный анализ ИФР - инсулиноподобный фактор роста КА - концентрации альдостерона КАГ - коронароангиография

КЗРП - конституциональная задержка роста и пубертата

КОК - комбинированные оральные контрацептивы

КРГ - кортикотропин-рилизинг-гормон

КТ - компьютерная томография

КЭА - канцероэмбриональный антиген

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ЛКС - лазерная коагуляция сетчатки

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

ЛС - лекарственные средства

Мет - бигуаниды (метформин)

МГТ - менопаузальная гормональная терапия

МПКТ - минеральная плотность костной ткани

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

МРТ - магнитно-резонансная томография
МРЩЖ - медуллярный рак щитовидной железы
МЭН - синдром множественной эндокринной неоплазии
МЦ - менструальный цикл
НВИИ - непрерывная внутривенная инфузия инсулина НМЦ - нарушения менструального цикла НПВ - нижняя полая вена
НПВС - нестероидные противовоспалительные средства
НТГ - нарушения толерантности к углеводам
НЭЖК - неэстерифицированные жирные кислоты
НЭО - нейроэндокринные опухоли
ОГТТ - оральный глюкозотолерантный тест
ОКТ - оптическая когерентная томография
ОНГ - односторонняя надпочечниковая гиперплазия
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ОНН - острая надпочечниковая недостаточность
ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
ПГА - первичный гиперальдостеронизм
ПГ - параганглиома
ПГПТ - первичный гиперпаратиреоз
ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест
ПКР - прямая концентрация ренина
ППС - преждевременное половое созревание
ПСМ - препараты сульфонилмочевины
ПССГ (=ГСПГ=БСПС) - половой секс-связывающий глобулин
ПССП - пероральные сахароснижающие препараты
ПТГ - паратиреоидный гормон
ПТФ - подавляющий тест с флюдрокортизоном
ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография
РАС - ренин-ангиотензиновая система
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РИА - радиоиммунный анализ
РЙТ - радиойодтерапия
РФП - радиофармпрепарат
ри-ЭПО - рекомбинантный человеческий эритроцит РЩЖ - рак щитовидной железы
СЭРМ - селективные эстрогеновые рецепторы к модуляторам
СД - сахарный диабет
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
СКГ - С-клеточная гиперплазия
СПКЯ - синдром поликистозных яичников
ССБ - сердечно-сосудистые болезни
ССВЗК - сравнительный селективный венозный забор крови
СТГ - соматотропный гормон
СРХ - стереотаксическая радиохирургия
СРТ - стереотаксическая радиотерапия
ТЗД - тиазолидиндионы (глитазоны)
ТАБ - тонкоигольная аспирационная биопсия
ТТГ - тиреотропный гормон
ТФР - тест с физиологическим раствором
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФХЦ - феохромоцитома
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ХГЧ - хорионический гонадотропин человека

ХЕ - хлебная единица

ХНН - хроническая надпочечниковая недостаточность

ХПН - хроническая почечная недостаточность

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

ЦНС - центральная нервная система

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭКГ - электрокардиография

ЭХЛА - электрохемилюминесцентный анализ

ЭОП - эндокринная офтальмопатия

ЭхоКГ - эхокардиография

RET - ген rearranged during transfection

SDS - коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score) РИА - радиоиммунный анализ РЙТ - радиойодтерапия РФП - радиофармпрепарат РЩЖ - рак щитовидной железы

СЭРМ - селективные эстрогеновые рецепторы к мотуляторам

СД - сахарный диабет

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СПКЯ - синдром поликистозных яичников

СТГ - соматотропный гормон

ТАБ - тонкоигольная аспирационная биопсия

ТТГ - тиреотропный гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ - хорионический гонадотропин человека

ХЕ - хлебная единица

ХНН - хроническая надпочечниковая недостаточность ХПН - хроническая почечная недостаточность ХС-холестерин

Х-ЛПНП - ХС липопротеинов низкой плотности Х-ЛПВП - ХС липопротеинов высокой плотности

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

ЦНС - центральная нервная система

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭКГ - электрокардиография

ЭХЛА - электрохемилюминесцентный анализ

ЭОП - эндокринная офтальмопатия

ЭхоКГ - эхокардиография

RET - ген rearranged during transfection

SDS - коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score)

Раздел I. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Глава 1. Клинические методы диагностики

СБОР ЖАЛОБ, АНАМНЕЗА, ОСМОТР ТЕЛА

Гурова О.Ю.

Таблица 1.1. Общий осмотр

Симптомы	**Заболевания**
Гиперпигментация, особенно в области лучезапястных суставов, ареол наружных половых органов, рубцов, слизистых оболочек, ладонных складок	Болезнь Аддисона. Синдром Нельсона. Нейроэндокринные опухоли [кортико-либерин/адренокортикотропный гормон (АКТГ-продуцирующая опухоль)]
«Черный акантоз» - симметрично расположенные ворсинчатые и бородавчатые разрастания аспидно-черного цвета, расположенные в области подмышечных впадин и промежности	Ожирение. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Особые формы сахарного диабета (СД). HAIR-AN-синдром (гиперандрогения + инсулинорезистентность + «черный акантоз»). Метаболический синдром

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

«Грязные локти»	Гипотиреоз. Болезнь (синдром) Иценко-Кушинга
Депигментация: генерализованная или локальная (витилиго)	Пангипопитуитаризм. Болезнь Аддисона (в сочетании с диффузной гиперпигментацией). Диффузный токсический зоб. Гипопаратиреоз (аутоиммунный)
Кожа:	
сухая	Гипотиреоз
сальная, потная	Акромегалия
Стрии:	
широкие, багровые, с кровоподтеками	Болезнь (синдром) Иценко-Кушинга
узкие, розовые или «перламутровые»	Юношеское ожирение со стриями
Гирсутизм, часто в сочетании с вульгарными угрями	Различные формы гиперандрогении (надпочечникового и яичникового генеза)

Окончание табл. 1.1

Симптомы	Заболевания
Алопеция	Гипотиреоз.
	Гипопитуитаризм.
	Вирильный синдром.
	Тиреотоксикоз.
	Гипопаратиреоз
Липоидный некробиоз, «пятнистая голень», синдром диабетической стопы	СД

Таблица 1.2. Сердечно-сосудистая система

Симптомы	Заболевания
Синусовая тахикардия, иногда в сочетании с экстрасистолией; мерцательная аритмия	Тиреотоксикоз
Пароксизмальная тахикардия (синусовая, наджелудочковая, с миграцией водителя ритма)	Феохромоцитома
Синусовая тахикардия	Все эндокринопатии, протекающие с дегидратацией [декомпенсированный гипокортицизм, диабетический кетоацидоз (ДКА)]
Брадикардия	Гипотиреоз
Артериальная гипертензия (АГ): АГ с высоким пульсовым давлением. Диастолическая гипертензия. Пароксизмальная АГ	СД, гиперпаратиреоз, гипотиреоз. Тиреотоксикоз. Гиперальдостеронизм, синдром Кушинга. Феохромоцитома
Гипотензия	Гипокортицизм
Увеличение размеров сердца	Гипотиреоз
Уменьшение размеров сердца	Надпочечниковая недостаточность (НН), гипопитуитаризм

Таблица 1.3. Система пищеварения

Симптомы	Заболевания
Снижение аппетита	Гиперпаратиреоз, гипопитуитаризм, кетоацидоз, гипотиреоз
Снижение аппетита с пристрастием к соленой пище	Гипокортицизм
Тошнота, рвота	ДКА, декомпенсированный гипокортицизм, гиперпаратиреоз
Дисфагия	ДКА, зоб больших размеров
Постоянные разлитые, неинтенсивные боли в животе	Гипокортицизм, гиперпаратиреоз
Острые боли в животе	ДКА
Пептические рецидивирующие язвы	Гиперпаратиреоз, синдром Золлингера-Эллисона
Запор	Гипотиреоз, гиперпаратиреоз, гиперальдостеронизм, синдром Кушинга
Диарея	Гастроинтестинальная форма диабетической автономной нейропатии, карциноидные опухоли и медуллярная карцинома щитовидной железы
Повышение активности ферментов печени	Тиреотоксикоз, гипотиреоз, синдром Кушинга

Таблица 1.4. Мочевыделительная система

Симптомы	Заболевания
Полиурия, никтурия	СД и несахарный диабет, гиперпаратиреоз, первичный гиперальдостеронизм (ПГА)
Недержание мочи, задержка мочи	Автономная нейропатия при СД
Недержание мочи, никтурия	Постменопаузные урогенитальные расстройства
Врожденные аномалии мочевыво-дящих путей	Синдром Шерешевского-Тернера
Нефролитиаз и нефрокальциноз	Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), синдром Кушинга

Таблица 1.5. Репродуктивная система

Симптомы	Заболевания
Эректильная дисфункция	Длительный некомпенсированный СД, гипокортицизм, гипопитуитаризм, гиперпролактинемия
Снижение либидо, аменорея, бесплодие у женщин; эректильная дисфункция, олиго- или азооспермия у мужчин	Гиперпролактинемия
Аменорея	Дисгенезия яичников, синдром рефрактерных и истощенных яичников, синдром тестикулярной феминизации, врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН),

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

	гиперпролактинемия, синдром Кушинга, гипопитуитаризм, тиреотоксикоз и гипотиреоз, нервная анорексия
Метроррагии (ацикличные маточные кровотечения)	Гиперэстрогенные состояния: текома, гранулематозная опухоль яичников, кортикоэстрома, СПКЯ
Преждевременное половое созревание (ППС): у мальчиков до 7 лет; у девочек до 9 лет	Гормонально-активные опухоли, воспалительные и травматические поражения головного мозга, конституциональные нарушения
Увеличение размеров грудных желез у мужчин	
Истинная гинекомастия (патологическое или физиологическое чрезмерное развитие железистой ткани грудной железы)	Физиологическая гиперплазия (встречают в пубертатном периоде у здоровых мальчиков с умеренным избытком массы тела). Патологическую гинекомастию наблюдают при корти-коэстромах, смешанных опухолях надпочечников, казуистически редко при синдроме Кушинга, при опухолях яичек, печени, циррозе печени, тиреотоксикозе; при синдроме Клайнфельтера, синдроме Рейфенштейна. Может развиваться вследствие приема различных препаратов: эстрогенов, андрогенов, нейролептиков, гонадотропина хорионического (ХГЧ), наркотических веществ. Очень редко при гиперпролактинемии
Ложная гинекомастия (гиперплазия жировой ткани - липомастия)	Наблюдают при многих формах ожирения
Чрезмерное увеличение молочных желез у женщин (гигантомастия, мегаломастия, макромастия)	Практически никогда не бывает связана с первичной эндокринной патологией. Является отражением нарушенной рецепции к половым гормонам, гормону роста и пролактину
Лакторея (не связанная с родами)	Гиперпролактинемия вследствие повышенной секреции пролактина. Нервно-рефлекторные воздействия. Гиперпролактинемия при первичном гипотиреозе

Нарушение роста у детей (отставание, ускорение) требует консультации эндокринолога. Для оценки динамики роста и массы тела у детей следует применять так называемые перцентильные таблицы (см. «Измерение роста и его оценка»). На перцентильных кривых по оси абсцисс отложен возраст ребенка в годах, по оси ординат - значения соответствующего признака. По оси абсцисс каждый годичный отрезок разбит на 12 частей (по числу месяцев). Ось ординат - часть вариационного ряда с минимальным и максимальным значениями, соответствующая значению признака в 3% случаев. На графическую плоскость нанесены кривые, площадь под которыми (интеграл кривой) соответствует 3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97% всех наблюдений. Данные значения - 3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97 - получили название перцентилей. При измерении нижний край глазницы и козелок уха должны находиться на одном уровне. Из-за естественной осанки длина тела при измерении антропометром получается на 1-1,5 см меньше, чем при использовании деревянного ростомера. Измерения следует проводить в одно и то же время суток: даже естественная физическая нагрузка, например ходьба в течение дня, приводит к уменьшению длины позвоночного столба на 1,5-2 см, которые «восстанавливаются» во время сна. Рост маленького ребенка измеряют с помощью специального ростомера в положении лежа. Окружность грудной клетки также измеряют с точностью до 0,1 см прорезиненной сантиметровой лентой. Сзади лента проходит под нижними углами лопаток, спереди - по нижнему краю ареолы у мальчиков и на уровне нижнего края IV ребра у девочек, что соответствует основанию молочных желез. Интерпретация результатов основана на положении изучаемого признака в пределах вариационного ряда. Если значение признака находится в пределах 10-90-го перцентиля, то можно сказать о среднестатистической норме. Если значение выходит за эти пределы, однако не выше 97-го и не ниже 3-го пер-центилей, то эти дети подлежат пристальному наблюдению. Значения признаков, выходящие за пределы 3-го и 97-го перцентилей, свидетельствуют о нарушении роста и развития.

Таблица 1.6. Опорно-двигательный аппарат

Симптомы	**Заболевания**
Низкорослость или карликовость	Гипофизарный нанизм, гипотиреоз, длительно некомпенсированный СД, пангипопитуитаризм, гиперкортицизм, синдром Тернера
Крупный вес плода при рождении с длиной тела на верхней границе нормы; быстрый, опережающий сверстников рост, резко прекращающийся в 10-12 лет, что приводит в зрелом возрасте к низкорослости с непропорционально длинным туловищем	ВДКН
Высокорослость	Гигантизм, развившийся вследствие аденомы гипофиза, продуцирующей избыток гормона роста. Первичный гипогонадизм (для синдрома Клайнфельтера типична диспропорциональная высокорослость с чрезмерной длиной нижних конечностей)
Укрупнение мягких тканей лица, увеличение кистей и стоп, прогнатизм; чрезмерный рост кости с разрушением суставной поверхности; слабость проксимальной мускулатуры	Акромегалия
Остеопороз, остеопения	Гиперкортицизм, гипогонадизм, дисгенезия гонад, постменопауза, тиреотоксикоз, СД

Окончание табл. 1.6

Симптомы	**Заболевания**
Укорочение IV пястных костей	Псевдогипопаратиреоз, синдром Тернера
Различные нарушения структуры кости - от фиброзно-кистозного остеита со множественными переломами до диффузного остеопороза	Гиперпаратиреоз
Формирование сустава Шарко	СД
Миопатические синдромы, нарушения моторной функции	Тиреотоксикоз, гипотиреоз, гиперкортицизм, нарушения фосфорно-кальциевого обмена
Слабость мышц тазового пояса и бедер, сопровождающаяся мышечной атрофией, тиреотоксическая артропатия	Тиреотоксикоз
Миопатия без атрофии мышц, гипертрофическая миопатия	Гипотиреоз
Миопатия, слабость преимущественно проксимальной мускулатуры	Гиперкортицизм, акромегалия

https://t.me/medicina_free

Атрофия мышц. Локальная атрофия мышц	Гиперпаратиреоз, гипофосфатемический рахит, остеомаляция, гипогонадизм. СД
Эпизодические приступы мышечной слабости	ПГА, синдром Бартера, тиреотоксикоз
Хайропатия (поражение суставов кистей)	СД 1-го типа

Таблица 1.7. Центральная и периферическая нервная система

Симптомы	**Заболевания (состояния)**
Головная боль	Опухоль гипофиза, сдавливающая твердую мозговую оболочку
Битемпоральная гемианопсия	Сдавление зрительного перекреста растущей опухолью гипофиза
Сонливость, гиперфагия, жажда, полиурия, гипертермия	Повреждение или сдавление гипоталамуса опухолью гипофиза
Эпилепсия	Фронтальный рост опухоли гипофиза
Аносмия	Поражение обонятельного тракта растущей опухолью гипофиза
Птоз, диплопия, офтальмоплегия, снижение слуха	Рост опухоли гипофиза в сторону кавернозных синусов
Острая головная боль в сочетании с битемпоральной гемианопсией	Кровоизлияние в гипофиз
Постоянные головные боли и головокружения	Внутричерепная гипертензия и синдром «пустого» турецкого седла
Судорожный синдром	Гипопаратиреоз, гипогликемия, гипотиреоз, Аддисонова болезнь, гипопитуитаризм, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ)
Депрессии и психозы с галлюцинациями, параноидным поведением, деменцией. Психозы	Гипопитуитаризм, гипотиреоз. Гипо- и гиперкортицизм, тиреотоксикоз
Депрессия, заторможенность, эмоциональная неустойчивость, эйфория	Гиперкортицизм
Заторможенность	Гипотиреоз

Окончание табл. 1.7

Симптомы	**Заболевания (состояния)**
Ипохондрические черты	Гипопаратиреоз
Полинейропатия	СД
Замедление рефлексов	Гипотиреоз, Аддисонова болезнь, синдром неадекватной секреции АДГ, иногда инсули-номы
Карпальный туннельный синдром (онемение, покалывание, боли в 2/3 ладонной поверхности пальцев со стороны лучевой кости; нарушение отведения и противопоставления большого пальца)	Акромегалия, гипотиреоз
Тиреотоксические парезы и параличи	Тиреотоксикоз

Таблица 1.8. Изменения зрения и слуха

Симптомы	**Заболевания (состояния)**
Боль в глазных яблоках	Эндокринная офтальмопатия (ЭОП). Глаукома или иридоциклит при СД, гиперкортицизм
Быстро прогрессирующая миопия	Гипергликемия
Гиперметропия (временная)	СД в начале сахароснижающей терапии
Стойкое снижение зрения вследствие: диабетической пролиферативной ретинопатии; атрофии зрительного нерва; атрофии зрительного нерва от сдавления	Длительно существующий, плохо компенсированный СД. Синдром Лоренса-Муна-Барде-Бидля. Опухоли гипофиза с супраселлярным ростом. Супраселлярные внегипофизарные опухоли. Тяжелая форма ЭОП
Битемпоральная гемианопсия, асимметричные нарушения полей зрения	Опухоли с супраселлярным ростом
Гемералопия	Гипотиреоз
Катаракта	СД, гипопаратиреоз, гипотиреоз
Кровоизлияние в стекловидное тело (гемофтальм)	СД
Периорбитальный отек мягких тканей	ЭОП, гипотиреоз, акромегалия
Хемоз конъюнктивы, припухлость век	ЭОП
Увеличение слезных желез	Акромегалия
Выпадение волос в области латеральных участков бровей	Гипотиреоз, гипопаратиреоз
Тотальное выпадение бровей	Гипопаратиреоз
Офтальмоплегия, диплопия	Гипопаратиреоз. Опухоли гипофиза, растущие в кавернозные синусы. ЭОП. Злокачественная миастения. Диабетическая офтальмоплегия с поражением III и IV пар черепных нервов. Инсулинома
Экзофтальм (выпячивание глазного яблока) ЭОП	
Кератит, кератоконъюнктивит	ЭОП. СД. Гиперпаратиреоз

Окончание табл. 1.8

Симптомы	**Заболевания (состояния)**
Кальцинаты в тканях век и бульбарной конъюнктиве	Гиперпаратиреоз

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Ангиопатия (изменение сосудов на глазном дне)	Акромегалия, ПГА, синдром Кушинга, феохромоцитома, СД
Отек диска зрительного нерва	ЭОП, гипопаратиреоз, синдром «пустого» турецкого седла, феохромоцитома
Глаукома	СД, крайне редко ЭОП
Косоглазие	Йододефицитное состояние ЭОП, зрелая осложненная катаракта при СД
Гипотиреоз в сочетании с тугоухостью	Зоб Пендера (редкая врожденная форма энзимопатии)
Снижение слуха	Характерно для детей, внутриутробное развитие которых происходило в условиях выраженного дефицита йода

ПАЛЬПАЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Мазурина Н.В., Абрамова Н.А.

ЦЕЛЬ

Определение степени увеличения щитовидной железы, ее консистенции, подвижности относительно окружающих тканей при глотании, наличия или отсутствия в ее толще узловых образований.

ПОКАЗАНИЯ

Подозрение на заболевания щитовидной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Отсутствуют.

ПОДГОТОВКА

Не требуется.

МЕТОДИКА

Наиболее распространенный метод: исследователь находится перед стоящим пациентом. Большие пальцы рук исследователя расположены горизонтально на верхнем крае щитовидной железы. Больного просят проглотить слюну, при этом пальцы врача скользят по поверхности железы.

Пальпация щитовидной железы должна сочетаться с пальпаторным исследованием шейных лимфатических узлов.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

При исследовании щитовидной железы оценивают ее размер, консистенцию (эластичная, плотная), однородность и наличие узлов, болезненность, подвижность, спаянность с окружающими тканями.

Оценку размеров проводят согласно современной классификации зоба, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2001 г. (табл. 1.9).

Таблица 1.9. Классификация размеров зоба (Всемирная организация здравоохранения, 2001)

Степень	Признаки
Норма	Зоба нет (объем долей не превышает объем дистальной фаланги большого пальца обследуемого)
I степень	Зоб можно пропальпировать, но его не видно при нормальном положении шеи (отсутствует видимое увеличение щитовидной железы). Сюда же относят узловые образования, которые не приводят к увеличению объема самой щитовидной железы
II степень	Зоб четко виден при нормальном положении шеи

Пальпация щитовидной железы - самый простой метод обследования.

Щитовидная железа, как правило, доступна для пальпации, что связано с ее анатомическим положением и достаточно большими размерами. Определяемые пальпаторно размеры щитовидной железы могут не совпадать с истинными по различным причинам, одной из которых является конституция обследуемого пациента. Проще всего ее пальпировать у детей, подростков и женщин, не имеющих избыточной массы тела. Пальпация щитовидной железы затруднена у тучных пациентов, а также у мужчин.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ

Чувствительность составляет 60,9%. Данные о специфичности отсутствуют. От 20 до 75% узловых образований щитовидной железы не определяются клинически, 20-48% пациентов, у которых есть один пальпируемый узел в щитовидной железе, имеют другие узловые образования, не определяемые при физикальном обследовании.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

На результаты пальпации оказывают влияние строение шеи исследуемого, толщина мышц и подкожно-жирового слоя, расположение щитовидной железы.

Пальпацию нельзя считать надежным методом определения размеров щитовидной железы. Процент ошибок этого метода может достигать 40% и более.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Отсутствуют.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Пальпация щитовидной железы является скрининговым методом. Если при пальпации определяются патологические изменения, то для уточнения диагноза показано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С. и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений: Учебно-методическое пособие. - М., 2005.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

2. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н. и др. Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2006.

3. Заболевания щитовидной железы. Ультразвуковая и морфологическая диагностика / Трошина Е.А., Платонова Н.М., Юшков П.В., Солдатова Т.В. Под общ. ред. Г.А. Мельниченко. - М.: Соверо пресс, 2008.

4. Braverman L. Diseases of the thyroid. - Humana Press, 2003.

ОСМОТР И ПАЛЬПАЦИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Кузнецов Н. С.

АНАТОМИЯ

Молочная железа *(mamma)* у женщин расположена на передней поверхности грудной клетки от III до VII ребра. Это сложная трубчато-альвеолярная железа (производное эпидермиса, относят к железам кожи). Железа лежит на большой грудной мышце и частично на передней зубчатой, отделена от них собственной фасцией груди. Орган легко смещается, так как связан с подлежащими тканями рыхлой клетчаткой.

Железа окружена капсулой, образованной поверхностной фасцией груди, которая делится на два листка, охватывающих железу спереди и сзади, и прикрепляется к ключице, образуя поддерживающую связку. От капсулы в глубь железы отходят перегородки, разделяющие ее на 15-20 радиально расположенных долек, каждая из которых имеет свой выводной проток. Выводные протоки идут ради-ально к соску, открываясь на его верхушке.

Кровоснабжение молочной железы осуществляется за счет ветвей межреберных артерий, ветвей внутренней грудной артерии, исходящей из подключичной артерии, а также за счет ветвей наружной грудной артерии, исходящей из подкрыль-цовой артерии.

Венозные сосуды идут параллельно артериальным и выходят в подмышечную и подключичную вены, а также во внутреннюю грудную и верхнюю полую вены.

Иннервация молочной железы: ветви межреберных (второго - пятого) и надключичных нервов.

Лимфатическая система молочной железы хорошо развита и тесно связана с соседними лимфатическими бассейнами. Лимфа от наружных квадрантов молочной железы оттекает к группе подмышечных лимфоузлов, от внутренних квадрантов лимфоотток происходит в парастернальные лимфатические узлы.

Помимо этих направлений, лимфа от молочной железы может оттекать по дополнительным путям:

1) интерпекторальному, огибающему наружный край большой грудной мышцы и впадающему в лимфатические узлы (Роттера), лежащие между большой и малой грудными мышцами, и дальше в подключичные лимфоузлы;

2) транспекторальному, направляющемуся сквозь обе грудные мышцы непосредственно в подключичные лимфатические узлы;

3) в медиальном направлении в подмышечные лимфатические узлы противоположной стороны;

4) в лимфатическую сеть предбрюшинной клетчатки подложечной области, а оттуда в лимфатические сосуды связок печени.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клиническая диагностика включает сбор анамнеза, анализ симптомов, осмотр и пальпацию молочных желез и зон лимфатического оттока.

Анамнез. Из анамнеза можно получить важные данные. Самыми существенными будут те изменения, которые заставили пациентку обратиться к врачу.

Примерный перечень вопросов, задаваемых пациентке:

• Беспокоила ли ранее боль в молочных железах?

• Не было ли травм, трещин сосков, мастита и других заболеваний молочных желез?

• Не изменился ли внешний вид сосков?

• Нет ли выделений из сосков?

• Замечали ли вы сами образования в молочных железах?

• Не было ли у родственников заболеваний молочных желез?

Интерес также будут представлять следующие данные: возраст наступления менархе и менопаузы, возраст во время первой доношенной беременности, применение противозачаточных средств и заместительной гормональной терапии (ЗГТ), результаты предшествующих обследований молочных желез.

Осмотр и пальпацию молочной железы лучше всего проводить в один и тот же день менструального цикла, так как в течение этого периода в структуре молочной железы и ее размерах происходят изменения. Наиболее подходящее время для этой процедуры - 5-6-й день от начала менструации, когда молочная железа находится в расслабленном состоянии. Во время менопаузы данную процедуру необходимо проводить в один и тот же день каждого календарного месяца. Это мероприятие женщина должна проводить ежемесячно, но не чаще, иначе изменения всякий раз могут быть слишком незначительными, чтобы их можно было заметить.

Осмотр и пальпацию молочной железы проводят при хорошем освещении. Перед началом самообследования рекомендуется расслабиться и успокоиться. Относитесь к этому мероприятию как к обычной гигиенической процедуре. Учтите, что большинство изменений, которые можно обнаружить в молочной железе, являются доброкачественными. Процедура самообследования молочной железы состоит из шести этапов, однако при правильном и последовательном выполнении она занимает немного времени.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Первый этап - осмотр белья. Одним из признаков того, что в молочной железе происходят изменения, могут быть выделения из соска. Незначительные выделения из соска могут остаться незамеченными на его поверхности, но оставляют следы на бюстгальтере. Поэтому необходимо тщательно его осмотреть: нет ли на нем следов выделения из соска в виде кровянистых, бурых, зеленоватых или желтоватых пятен, корочек.

Второй этап - общий вид молочных желез. Необходимо раздеться до пояса и встать перед зеркалом. Затем свободно опустить руки. Внимательно рассмотрите в зеркале каждую молочную железу. Проверьте, не отмечаются ли какие-то изменения их величины, формы и контуров (учтите, что иногда одна железа может быть немного больше другой; это нормально). Обязательно обратите внимание на симметричность обеих молочных желез: расположены ли они на одном уровне, равномерно ли они перемещаются при поднятии и заведении рук за голову, наклонах туловища, поворотах влево и вправо.

Обратите внимание, не отмечается ли фиксация или смещение одной из молочных желез в сторону. После этого поднимите руки вверх и еще раз осмотрите в зеркале по очереди каждую молочную железу, обращая внимание на то, смещаются ли они кверху, книзу или в стороны. Обратите внимание на возможные изменения формы желез с образованием возвышений, западаний, втягивания кожи или области соска. Посмотрите, не появляются ли при этих действиях из соска капли жидкости.

Третий этап - состояние кожи. На этом этапе проверяется состояние кожи, покрывающей молочные железы. Необходимо проверить эластичность кожи, как хорошо она собирается в складку. Обратите внимание на изменения цвета кожи, наличие покраснения всей ее поверхности или отдельных участков, нет ли на ней опрелости, сыпи, изменений в виде «лимонной корки». Прощупайте кожу на предмет ее уплотнений, набухания, наличия ямочек или бугорков на ее поверхности, втянутости, язвочек или сморщенности кожи. При этом брать ткань молочной железы в складку между пальцами не следует, так как из-за ее дольчатого строения у женщины может создаться ошибочное впечатление наличия в ее толще опухолевого уплотнения. Молочные железы рекомендуется прощупывать поверхностью ладони с сомкнутыми пальцами в положении стоя.

Четвертый этап - пальпация молочных желез в положении стоя. Этот этап очень удобно проводить во время приема душа или ванны. Намыленные пальцы рук прекрасно скользят по коже молочных желез, что помогает в их прощупывании. Если женщина проводит это обследование в комнате, рекомендуется использовать крем или лосьон. Обследование левой молочной железы проводится при этом правой рукой, а правой - левой рукой.

Пальпация молочных желез проводится подушечками пальцев, а не их кончиками. Для этого сомкните три или четыре пальца. Затем начните ощупывание круговыми проникающими движениями. Большой палец в таком ощупывании не участвует. При больших размерах молочной железы ее надо поддерживать противоположной рукой.

Сначала проводится так называемое поверхностное прощупывание, при этом подушечки пальцев не проникают в толщу молочной железы. Это дает возможность выявить небольшие неглубокие образования, расположенные непосредственно под кожей. После этого проводится глубокое ощупывание, когда подушечки пальцев последовательно постепенно достигают ребер. Такое ощупывание необходимо проводить от ключицы до нижнего края ребер и от грудины до подмышечной линии, включая и область подмышек, где можно обнаружить увеличенные лимфоузлы.

Пятый этап - пальпация молочных желез в положении лежа. Данный этап является наиболее важной частью самообследования молочных желез, потому что только этим способом можно хорошо прощупать все их ткани. При этом определяют, каковы молочные железы на ощупь под пальцами, и запоминают эти ощущения.

Пальпация молочных желез проводится лежа на твердой, плоской поверхности. Под обследуемую железу можно подложить какой-нибудь валик или жесткую подушечку. Руку следует вытянуть вдоль туловища или завести за голову. Есть два метода пальпации.

• Метод квадратов: вся поверхность передней грудной стенки от ключицы до реберного края и молочная железа мысленно делятся на небольшие квадраты. Ощупывание молочных желез проводится последовательно в каждом квадрате сверху вниз.

• Метод спирали: прощупывание молочной железы проводится по спирали, начиная от подмышки и доходя до соска. Подушечками пальцев совершают круговые движения, перемещаясь в направлении соска.

Шестой этап - обследование соска молочной железы. Проводя осмотр сосков, необходимо определить, не изменены ли их форма и цвет, нет ли в их области втянутости, мокнутий, изъязвлений или трещин. Необходимо прощупать сосок и область под соском, так как в этой области может быть опухоль. Отметим, что данная зона у женщин довольно чувствительна к ощупыванию и в некоторых случаях может сопровождаться эротическими или, наоборот, неприятными ощущениями.

В конце самообследования молочной железы необходимо осторожно взять сосок большим и указательным пальцем и надавить на него, обращая при этом внимание на наличие выделений из него и на их характер, если они имеются. Если вы считаете, что с момента последнего самообследования произошли заметные изменения в молочных железах, следует незамедлительно обратиться к врачу-маммологу или онкологу.

Конечно, никогда не стоит пытаться ставить себе диагноз самостоятельно, а тем более назначать какое-либо лечение. Отличить рак от разных форм мастопа-тий может только специалист. Помните о важности данного метода обследования, так как даже злокачественную опухоль можно вылечить, начав лечение на раннем этапе. Не стоит откладывать визит к врачу на потом - от этого может зависеть ваша жизнь.

Обследование молочной железы проводится следующим образом: сначала в положении стоя проводят визуальный осмотр молочных желез в отношении симметрии расположения и размеров, наличия деформаций, кожных изменений.

Следующий этап обследования - это пальпация молочных желез и регионарных лимфатических узлов. По нашему опыту, ее необходимо проводить в четырех позициях: стоя с опущенными до пояса и расслабленными в плечевых суставах руками; стоя с приподнятыми и заведенными за затылок руками; лежа на спине с вытянутыми до пояса и расслабленными в плечевых суставах руками; лежа на спине с заведенными за затылок руками. При расслабленных и вытянутых до пояса руках наиболее удобно пальпировать глубокие подмышечные и подлопаточные лимфатические узлы, надключичные, подключичные и шейные. При заведенных за затылок руках наиболее удобно пальпировать узлы, располагающиеся ближе к поверхности, проводить наружный визуальный осмотр зон периферических регионарных подмышечных и подлопаточных лимфатических узлов.

Важное значение при обследовании молочной железы имеет методика пальпации молочных желез, особенно правильное положение кисти обследующего. Кисть проводящего пальпацию молочных желез должна быть расположена параллельно поверхности молочной железы, пальцы, с 2-го по 5-й, располагаются вместе, а 1-й палец - под углом 30° от остальных. Пальпируют молочные железы подушечками и фалангами пальцев. Частой ошибкой при пальпации молочных желез является

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

сгибание пальцев под большим углом в средних фаланговых суставах. Это может привести либо к ошибочному заключению о наличии опухолевидного образования при плотноэластической ткани и нагрубании молочных желез, либо к пропуску мелких опухолевидных образований, особенно располагающихся в глубине молочной железы. Пальцы при пальпации должны быть согнуты в фаланговых суставах незначительно (под углом 10-20°) и в целом, как и вся кисть, располагаться параллельно поверхности молочной железы. Пальпировать молочные железы следует с центральной зоны и затем по кругу спиралевидно, стараясь по мере возможности проводить полную глубокую пальпацию до грудной стенки. В положении стоя при расположении кистей обеих рук соответственно снизу и сверху железы осторожно ее сжимают с целью установления наличия и характера выделений из соска.

Осмотр обязательно проводить при хорошем освещении.

Врач обращает внимание на:

• асимметрию молочных желез или видимые образования;

• изменение цвета кожи;

• состояние сосков:

◊ втяжение или изъязвление;

◊ расположение на разном уровне;

◊ выделения из сосков (кровянистые, серозные, гнойные);

• втяжение (умбиликация) кожи;

• бугристость (зернистость) молочных желез;

• симптом «лимонной корки»;

• расширенную венозную сеть (одностороннее расширение венозной сети характерно для рака молочной железы).

Далее пациентку просят изменить положение рук: сначала поднять руки над головой (в этом положении более заметны втяжение кожи и асимметрия сосков), затем переместить руки на бедра (для расслабления грудных мышц), сжать руками бедра (сокращаются большие грудные мышцы, легче оценить связь объемного образования с мышцами).

Симптом умбиликации - незначительное углубление или западение поверхности молочной железы (признак развивающейся инфильтративной карциномы).

Симптом «лимонной корки» - описание измененного участка кожи молочной железы, покрывающей злокачественное инфильтративное образование.

Пальпация. Пальпацию следует проводить стоя и лежа на спине. Можно рекомендовать проводить последовательную пальпацию органа (квадрант за квадрантом), затем пальпацию регионарных лимфатических узлов.

При выявленном новообразовании в молочной железе нужно описать:

1) размер (можно оценить с помощью линейки, сантиметровой ленты, пластикового циркуля);

2) локализацию (относительно четырех квадрантов молочной железы и края ареолы);

3) болезненность;

4) консистенцию (злокачественные образования чаще каменистой плотности);

5) форму (ровная, неровная, описывается четкость контуров);

6) связь с окружающими тканями;

7) состояние кожи над образованием (повышение температуры, покраснение, припухлость или втяжение).

ИЗМЕРЕНИЕ РОСТА И ЕГО ОЦЕНКА

Тюльпаков А.Н.

МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЯ РОСТА

Правильная оценка роста невозможна без его регулярного и точного измерения. По сложившейся в отечественной педиатрической практике традиции именно масса тела, а не рост служит основным показателем здоровья ребенка, и систематическое измерение роста (следовательно, и его оценку) проводят крайне редко. Очень важно использование точного и надежного оборудования для измерения роста, а также соблюдение правильной методики измерения.

При измерении роста необходимо, чтобы ребенок занимал правильное положение, иначе невозможно добиться точности измерений. Проверку правильности установки целесообразно вести снизу вверх. Обувь и носки должны быть сняты. Допустимо оставить тонкие обтягивающие носки, однако если носки или чулки болтаются на ноге и образуют складки, то это может внести погрешность в измерение. Ступни должны касаться друг друга и быть максимально плотно прижаты к полу. Пятки должны касаться опорной планки или стены (зависит от типа ростомера). Ребенок должен стоять прямо, так чтобы ягодицы и лопатки касались задней стенки ростомера. Руки расслаблены и расположены по швам. Голова должна занимать такое положение, чтобы воображаемая линия, соединяющая нижний угол орбиты и отверстие наружного слухового прохода, располагалась горизонтально. Убедившись, что положение ребенка правильное, можно начинать измерение. Измерительную планку плавно опускают на голову. Целесообразно поместить на измерительную планку небольшой груз массой около 0,5 кг, что обеспечивает хороший контакт между планкой и головой

и прижимает волосы. После этого ребенка просят сделать глубокий вдох и в этот момент слегка подтягивают голову вверх, поддерживая ее с двух сторон за сосцевидные отростки. Это позволяет несколько растянуть межпозвонковые диски и таким образом уменьшить разницу, возникающую между измерениями ребенка в разное время суток. Удерживая голову в таком положении, ребенка просят выдохнуть и на высоте выдоха производят считывание результата измерения роста с точностью до 1 мм. Указанную процедуру затем повторяют еще два раза и берут среднее значение из трех измерений.

https://t.me/medicina_free

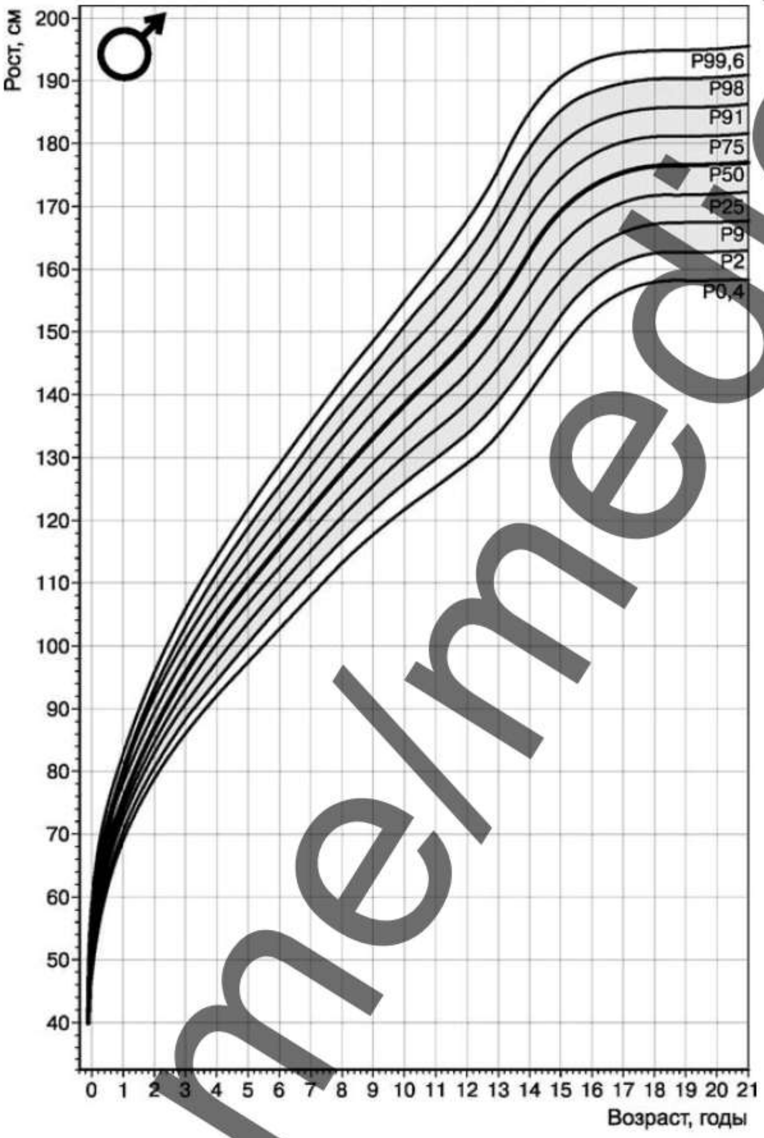
Для достижения точности измерений и их воспроизводимости желательно, чтобы они проводились одним и тем же сотрудником, имеющим специальные навыки. Отдельно следует остановиться на ростомерах, которые должны отвечать определенным требованиям. Измерительная планка ростомера должна быть достаточно широкой, что позволяет легко удерживать голову в правильном положении. Недопустимо, чтобы измерительная планка имела люфт относительно оси ростомера. Перемещение планки должно быть легким и плавным, без рывков. Желательно также, чтобы ростомер имел цифровой указатель, позволяющий напрямую считывать показания измерения. В настоящее время появились измерительные приборы, отвечающие перечисленным требованиям. В качестве примера можно остановиться на механическом ростомере Харпендена (Великобритания, где также выпускают и другое антропометрическое оборудование, например кресла для измерения роста сидя, столики для измерения длины тела детей младшего возраста и т.д.). Несмотря на то что современные ростомеры отличаются высокой надежностью, целесообразно ежедневно проверять их настройку с помощью какого-нибудь эталона, например обычной метровой линейки. При соблюдении методики измерения и правил эксплуатации можно добиться точности измерений роста 2-3 мм.

У детей младшего возраста, а также в тех случаях, когда ребенок вследствие каких-либо причин не может стоять прямо, длину тела измеряют в положении лежа. Такое измерение проводят два человека: один фиксирует положение головы, другой следит, чтобы спина и ноги касались стола, тогда как ступни всей поверхностью упирались в измерительную планку.

РОСТОВЫЕ ДИАГРАММЫ

Оценку индивидуальных антропометрических показателей проводят путем их сопоставления с возрастными нормами. При оценке роста широкое распространение получили так называемые перцентильные ростовые кривые, построенные на основании данных антропометрических обследований здоровых детей различного возраста, отдельно мальчиков и девочек (рис. 1.1).

Перцентиль (или центиль) показывает, какой процент чисел числового ряда имеет значение ниже заданного. Например, если рост ребенка соответствует 25-й перцентили, то 25% детей в популяции того же пола и возраста имеют рост ниже этого значения, а 75% - выше. Следовательно, 50-я перцентиль соответствует середине ряда (или медиане), которая при нормальном распределении совпадает со средним арифметическим. Таким образом, перцентиль показывает место конкретного показателя (например, роста) относительно всего числового ряда (роста в популяции). Как правило, на кривых, используемых в антропометрии, отображается 2, 9, 25, 50, 75, 91 и 98-я перцентили. В отношении роста условно принято, что значения, располагающиеся между 2-й и 98-й перцентилями, т.е. охватывающие 96% чисел популяционного ряда, - диапазон нормальных колебаний. Таким образом, если рост ниже 2-й перцентили, принято говорить о низкорослости, выше 98-й перцентили - о высокорослости.

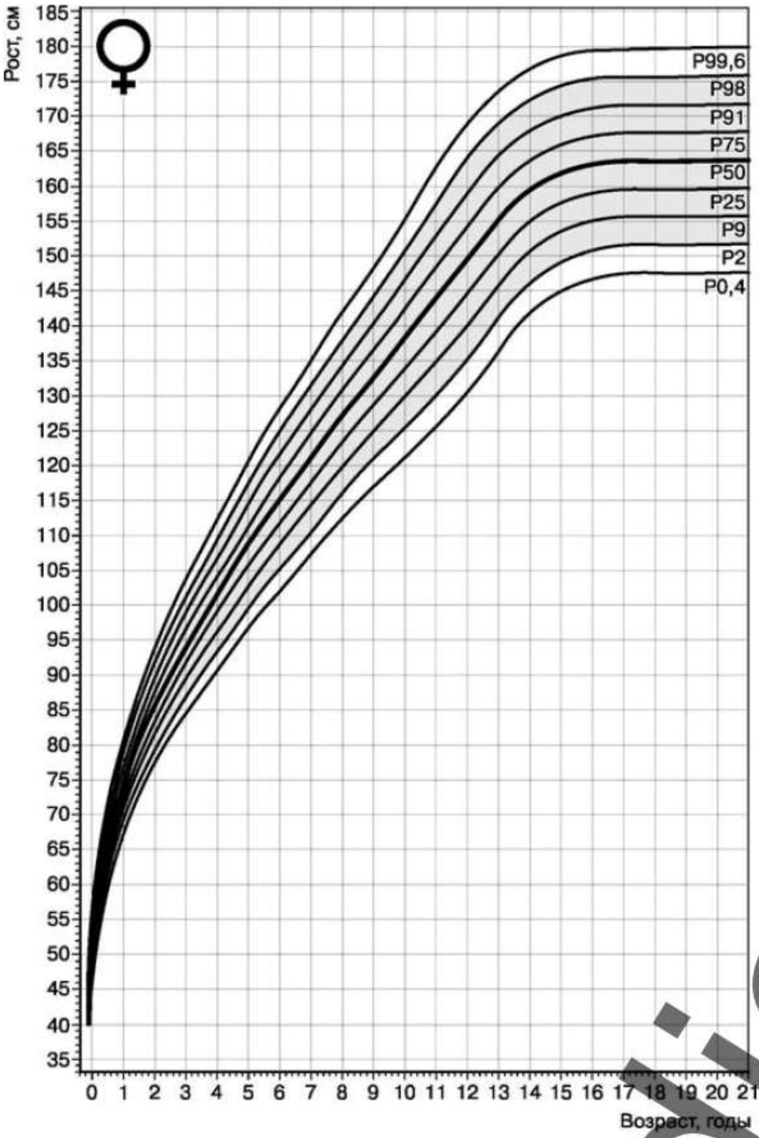


А

Рис. 1.1. Перцентильные ростовые кривые: А - мальчики

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Б

Рис. 1.1 (окончание). Перцентильные ростовые кривые: Б - девочки

ХРОНОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Так как в течение одного года и даже шести месяцев жизни ребенка рост может претерпевать значительные изменения, при сопоставлении роста с возрастными нормами недопустимо округлять возраст до целых чисел. В связи с этим в детской эндокринологии принято использовать такой показатель, как «хронологический возраст», который представляет собой возраст, рассчитанный с точностью до десятой части года. Хронологический возраст может быть рассчитан по специальной таблице (табл. 1.10). При этом год записывают как целое, а число и месяц - в виде десятичного остатка, определяемого по таблице. Например, если текущая дата 25.10.2007, а дата рождения ребенка 07.04.1999, то хронологический возраст будет равен 2007,813-1999,263=8,55.

Таблица 1.10. Таблица децимальных дат

	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**
Январь		3	5	8	11	14	16	19	22	25	27	30	33	36	38	41
Февраль	85	88	90	93	96	99	101	104	107	110	112	115	118	120	123	126
Март	162	164	167	170	172	175	178	181	183	186	189	192	194	197	200	203
Апрель	247	249	252	255	257	260	263	266	268	271	274	277	279	282	285	287
Май	329	331	334	337	339	342	345	348	350	353	356	359	361	364	367	370
Июнь	414	416	419	422	424	427	430	433	435	438	441	444	446	449	452	454
Июль	496	498	501	504	507	509	512	515	517	520	523	526	528	531	534	537
Август	580	583	586	589	591	594	597	600	602	605	608	611	613	616	619	621
Сентябрь	666	668	671	674	676	679	682	684	687	690	693	695	698	701	704	706
Октябрь	748	751	753	756	758	761	764	767	769	772	775	778	780	783	786	789
Ноябрь	833	836	838	841	843	846	849	851	854	857	860	862	865	868	871	873
Декабрь	915	918	921	923	926	928	931	934	936	939	942	945	947	950	953	956
	17	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	
Январь	44	47	49	52	55	57	60	63	66	68	71	74	77	79	82	
Февраль	129	131	134	137	140	142	145	148	151	153	156	159				
Март	205	208	211	214	216	219	222	225	227	230	233	235	238	241	244	
Апрель	290	293	296	298	301	304	307	309	312	315	318	320	323	326		
Май	372	375	378	381	383	386	389	392	394	397	400	402	405	408	411	

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Июнь	457	460	463	465	468	471	474	476	479	482	485	487	490	493		
Июль	539	542	545	548	550	553	556	559	561	564	567	569	572	575	578	
Август	624	627	630	632	635	638	641	643	646	649	652	654	657	660	663	
Сентябрь	709	712	715	717	720	723	726	728	731	734	736	739	742	745		
Октябрь	791	794	797	799	802	805	808	810	813	816	819	821	824	827	830	
Ноябрь	876	879	882	884	887	890	893	896	899	901	904	907	910	912		
Декабрь	958	961	964	966	969	972	975	977	980	983	986	988	991	994	997	

КОЭФФИЦИЕНТ СТАНДАРТНОГО ОТКЛОНЕНИЯ РОСТА

В определенных ситуациях, особенно при проведении статистических расчетов, вместо соотношения индивидуального значения роста к определенной перценти-ли бывает удобнее оценить, насколько оно отличается от среднего. Для этой цели

используют так называемый коэффициент стандартного отклонения *(standard deviation score* - SDS), показывающий, сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет разница между средним арифметическим и заданным числом. Расчет SDS роста производят по следующей формуле:

SDS роста = (x - X)/SD,

где x - рост ребенка; X - средний рост для данного пола и хронологического возраста; SDS - стандартное отклонение роста для данного пола и хронологического возраста.

При нормальном распределении числового ряда (что характерно для роста) 2-я перцентиль приблизительно соответствует -2 SDS, а 98-я - +2 SDS.

ЦЕЛЕВОЙ РОСТ (СРЕДНИЙ РОСТ РОДИТЕЛЕЙ)

Наряду с анализом перцентильного распределения роста и расчетом SDS чрезвычайно важно сопоставить рост ребенка с ростом родителей. По возможности рост родителей следует измерить, а не довольствоваться цифрами, сообщаемыми по памяти, которые могут существенно отличаться от истинных. Очень наглядно отобразить перцентильные значения роста родителей на ростовой диаграмме ребенка. При этом на диаграмме для мальчиков откладывают истинный рост отца, а к росту матери прибавляют 13 см (конечный рост мужчин в среднем на 13 см больше, чем рост женщин). На диаграмме для девочек, наоборот, откладывают истинный рост матери, а из роста отца вычитают 13 см. Целевой рост *(target height),* таким образом, рассчитывают по формулам:

для мальчиков: (рост отца + рост матери + 13)/2+4,5 (см);

для девочек: (рост отца - 13 + рост матери)/2+4,5 (см),

где 4,5 см прибавятся с учетом поправки на акселерацию. В норме целевой рост ребенка может отличаться от расчетного на ±2,6 см.

В норме график роста ребенка в большинстве случаев соответствует какой-то одной перцентили, которая приблизительно совпадает со средней пер-центилью роста родителей. Отклонение от конституционально обусловленного перцентильного графика роста всегда свидетельствует о наличии патологического фактора, влияющего на рост.

СКОРОСТЬ РОСТА

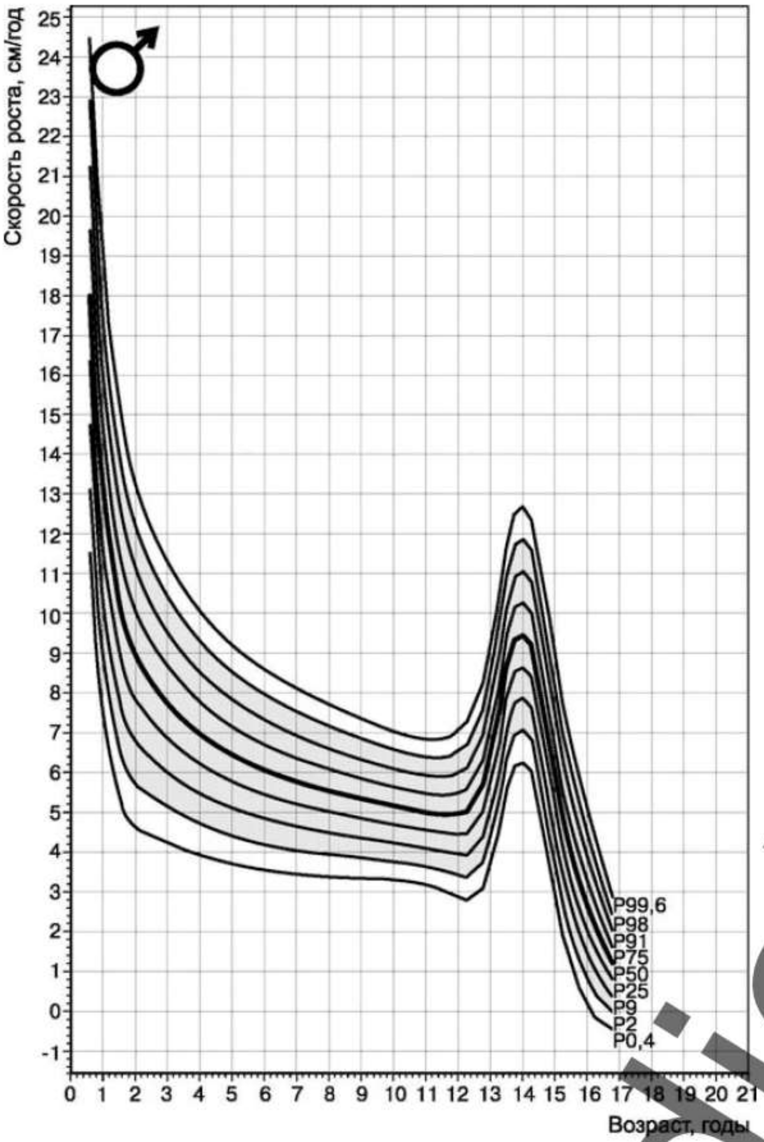
Снижение роста ниже 3-й перцентили (или до SDS -2) в ряде случаев может происходить в течение нескольких лет. Выявить отклонение от графика роста в более ранние сроки позволяет анализ скорости роста. Как уже отмечалось, темпы роста максимальны в течение первых месяцев жизни, затем они прогрессивно снижаются вплоть до начала пубертатного периода, когда происходит ускорение роста.

По аналогии с перцентильными диаграммами для роста разработаны диаграммы для скорости роста (рис. 1.2). Для оценки скорости роста необходимо иметь как минимум два точных измерения роста, произведенных через определенный промежуток времени. Чтобы уменьшить погрешность при проведении расчетов, желательно, чтобы интервал между двумя измерениями составлял не менее 4-6 мес. При наличии данных роста и хронологического возраста ребенка в момент обоих измерений скорость роста рассчитывают по формуле:

скорость роста (см/год) = (рост 2 - рост 1)/ (хронологический возраст 2 - хронологический возраст 1).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

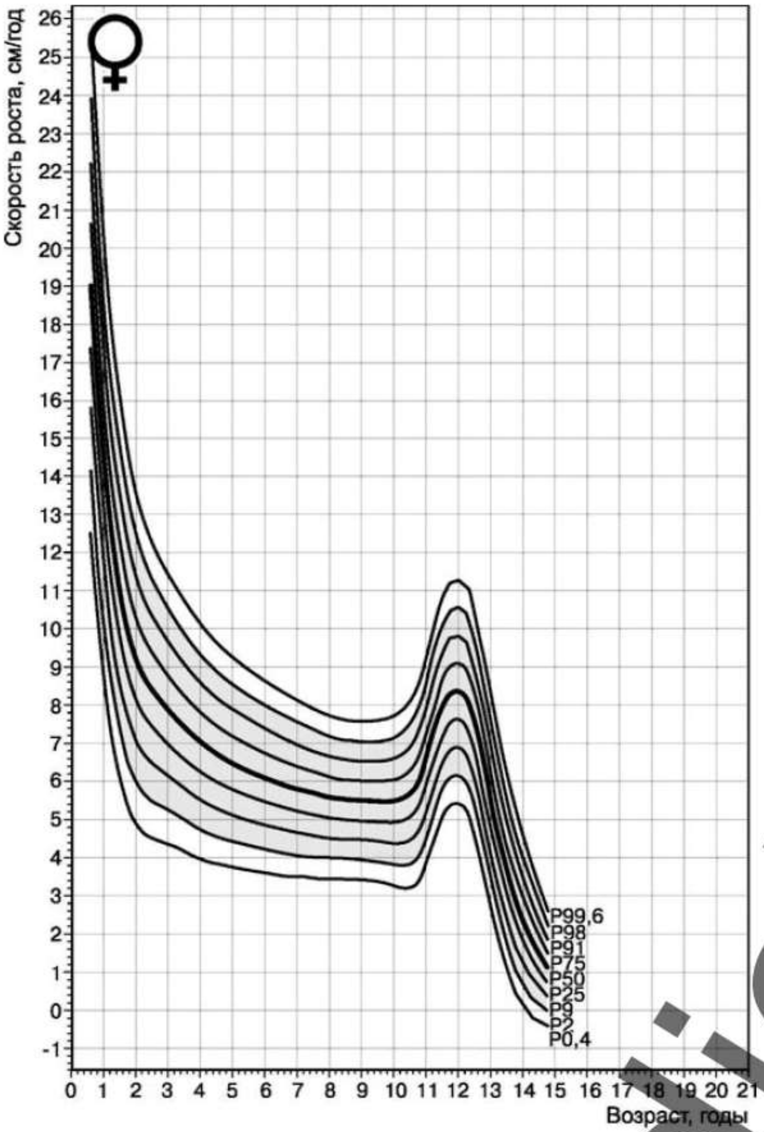


А

Рис. 1.2. Перцентильные кривые скорости роста: А - мальчики

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Б

Рис. 1.2 (окончание). Перцентильные кривые скорости роста: Б - девочки

Например, если при первом измерении мальчика в возрасте 7,4 года рост был равен 119,7 см, а при втором измерении в возрасте 8,2 года - 122,3 см, то скорость роста будет равна (122,3-119,7)/ (8,2-7,4) =2,6/0,8=3,25 см в год. Важно подчеркнуть, что при внесении данного показателя на диаграмму скорости роста или при расчете SDS следует брать средний хронологический возраст между двумя измерениями, т.е. (хронологический возраст 1 + хронологический возраст 2)/2.

У детей старше 10-11 лет оценка SDS скорости роста может быть сопряжена со значительными погрешностями ввиду быстрой динамики скорости роста в этом возрастном периоде и разными сроками вступления в пубертат.

Следует отметить, что скорость роста - динамический показатель. Вследствие этого продолжительное снижение скорости роста даже ниже 25-й перцентили неминуемо приведет к постепенному понижению статического роста ниже возрастной нормы.

ОЦЕНКА ПРОПОРЦИЙ ТЕЛА

Наряду с измерением роста или длины тела целесообразно рутинное измерение длины верхнего сегмента тела (рост сидя). Наиболее точно это измерение может быть проведено с помощью специального кресла, позволяющего регулировать высоту сиденья в зависимости от роста ребенка. При его отсутствии можно воспользоваться обычным ростомером с откидным сиденьем или ростомером Харпендена вместе с табуретом известной высоты. При измерении длины верхнего сегмента голова должна быть фиксирована так же, как и при обычном измерении роста. Необходимо следить за тем, чтобы спина всей поверхностью плотно прилегала к вертикальной планке ростомера, образуя с бедрами угол 90°.

Пропорции тела с возрастом меняются. В связи с этим для оценки пропорций разработаны диаграммы, по которым можно рассчитать SDS отдельно для длины верхнего или нижнего сегмента (рис. 1.3).

ПРОЧИЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Масса тела - параметр, наиболее простой для измерения. Оценку массы тела необходимо проводить только в сравнении с ростовыми показателями. Наиболее информативна для этого оценка SDS для индекса массы тела (ИМТ) (рис. 1.4). В ряде случаев ценная информация может быть также получена при сопоставлении массы тела с толщиной кожной складки. Измерение толщины кожной складки проводят с помощью калипера. Сравнение толщины кожной складки различных участков (под лопаткой, в области трицепса, на животе, на бедрах и т.д.) может дать информацию о перераспределении подкожной жировой клетчатки.

Меньшую практическую значимость для оценки роста имеет исследование таких антропометрических показателей, как окружность головы, окружность грудной клетки, окружность плеча, окружность бедра и т.д. Для их измерения используют обычную сантиметровую ленту. Целесообразность оценки этих параметров обычно диктуется задачами конкретного исследования.

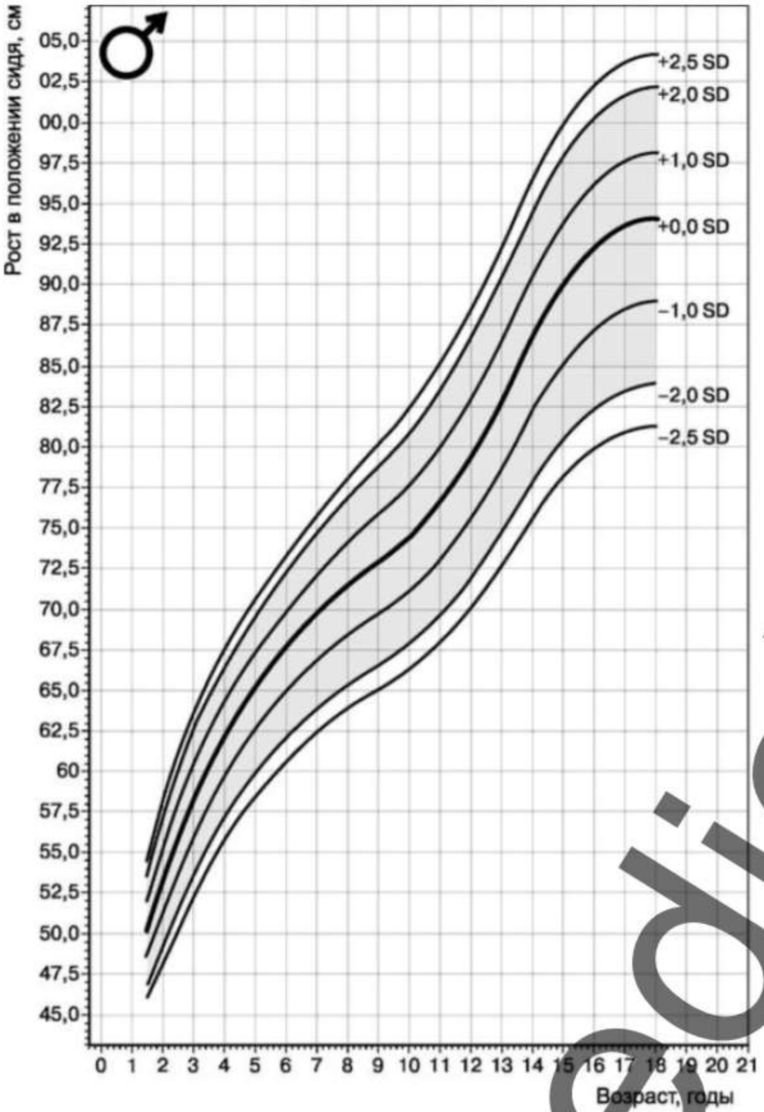
t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Например, динамическое измерение окружности плеч и бедер в сочетании с определением толщины кожной складки может предоставить дополнительную информацию о накоплении или потере жировой ткани в различных участках тела.

КОСТНЫЙ ВОЗРАСТ

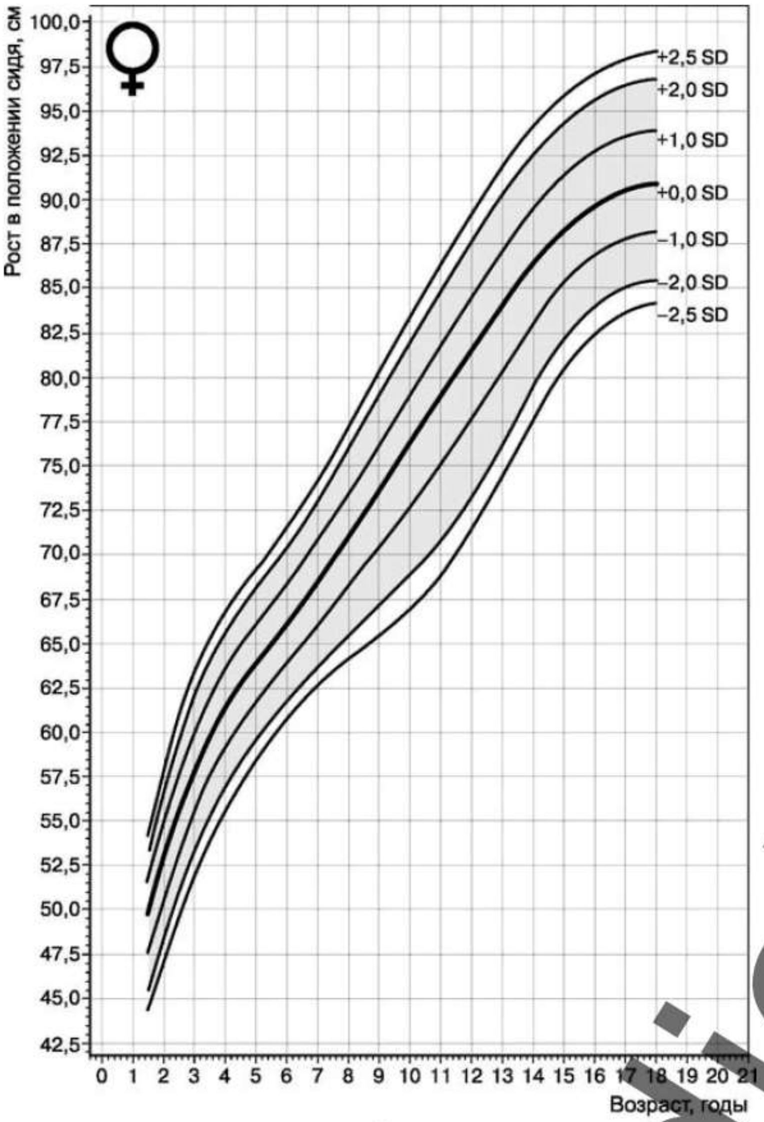
Исследование костного возраста имеет, безусловно, важное значение для комплексной оценки роста. Степень созревания скелета может быть оценена по различным костям, однако наибольшую распространенность получило рентгенологическое исследование костей кисти. Выбор кисти с лучезапястным суставом



А

Рис. 1.3. Возрастные нормативы длины верхнего сегмента тела: А - мальчики

https://t.me/medicina_free

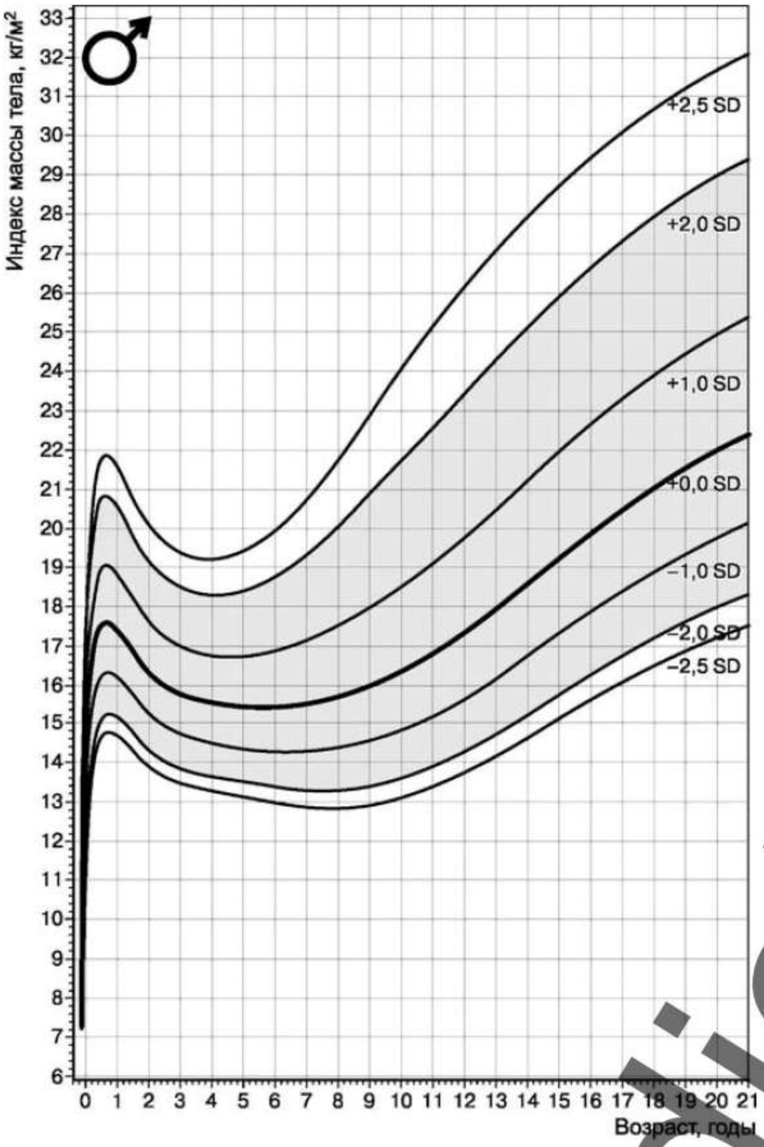


Б

Рис. 1.3 (окончание). Возрастные нормативы длины верхнего сегмента тела: Б - девочки

t.me/medicina_free

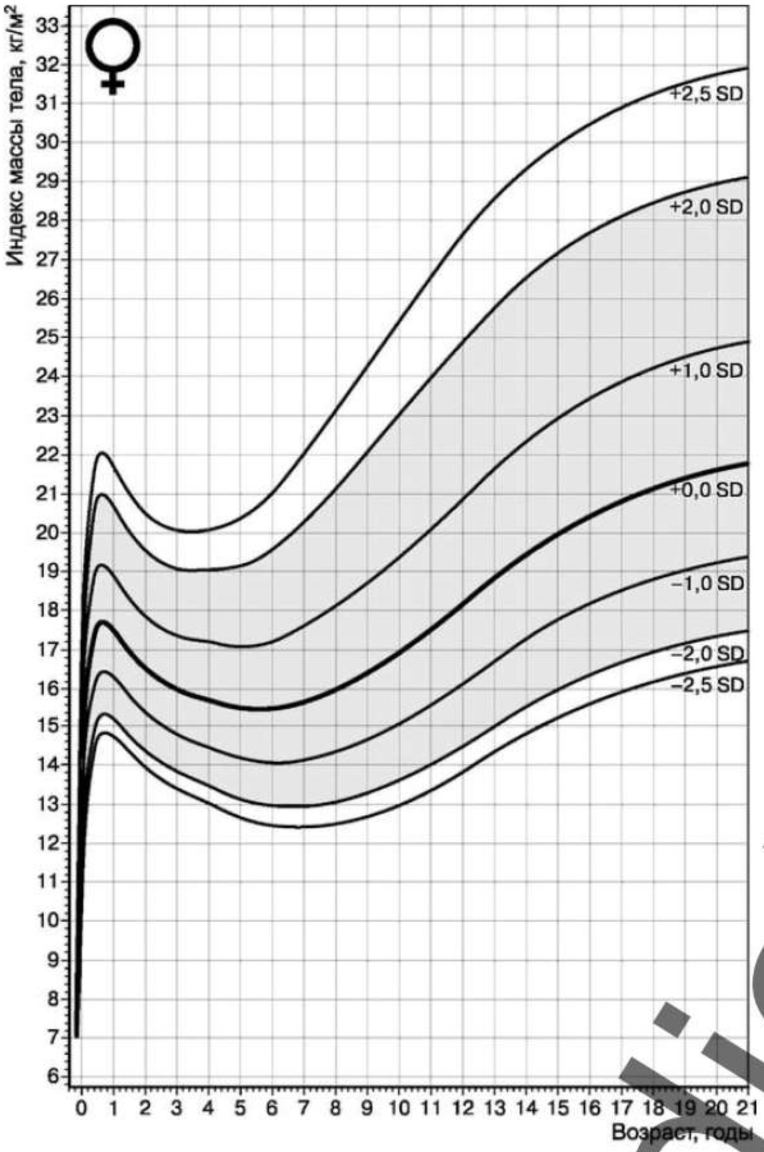
https://t.me/medicina_free



А

Рис. 1.4. Возрастные нормативы индекса массы тела: А - мальчики

https://t.me/medicina_free



Б

Рис. 1.4 (окончание). Возрастные нормативы индекса массы тела: Б - девочки

обусловлен наличием множества центров окостенения, что позволяет идентифицировать различные стадии созревания скелета на протяжении всего периода роста. Существуют различные методы определения костного возраста. В международной практике наиболее распространены методики оценки костного возраста по Грейлиху-Пайлу или Таннеру-Уайтхаузу. При обоих методах оценку производят по рентгенограмме одной левой кисти с лучезапястным суставом. По системе Грейлиха-Пайла костный возраст определяют по атласу путем сопоставления с фотографиями и описаниями рентгенограмм, которые в определенные возрастные периоды различаются не только количеством ядер окостенения, но также и их размерами и взаимным расположением. Каждой рентгенограмме в атласе присвоен фиксированный костный возраст. После выбора по атласу наиболее похожей рентгенологической картины, используя прилагающуюся к фотографии таблицу, можно провести оценку возраста каждой отдельной кости и затем высчитать средний показатель. Метод Таннера-Уайтхауза более трудоемкий. По этой методике, в соответствии с прилагаемыми описаниями и рисунками, поочередно проводят оценку 20 центров окостенения, степень зрелости каждого из которых оценивается в числовом выражении. Затем костный возраст рассчитывают по соответствующей формуле.

Само по себе исследование костного возраста, вне зависимости от метода его определения, имеет относительное значение. Костный возраст может отличаться от хронологического не только при самых различных заболеваниях, но и у здоровых детей, причем эта разница иногда может составлять 2-3 года. Между тем сопоставление костного возраста с ростом ребенка, особенно в динамике, может предоставить необычайно ценную информацию о дальнейшем ростовом прогнозе. Для практических целей очень наглядно нанесение костного возраста на ростовую диаграмму параллельно с результатами измерения роста. В этом случае перцентиль, на которую проецируется костный возраст, позволяет приблизительно оценить потенциальные резервы для роста. Более точно это может быть сделано путем расчета прогнозируемого конечного роста, для которого используются результаты определения костного возраста методами Грейлиха-Пайла или Таннера-Уайтхауза. В первом случае используются таблицы Бейли и Пинно, в последнем - метод Таннера-Уайтхауза, версия 2.

ОЦЕНКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Карева М.А., Чеботникова Т.В.

Очевидно, что невозможно оценивать рост, не имея данных о половом развитии. Как известно, повышение секреции половых гормонов на фоне полового созревания сопровождается значительным ускорением темпов роста. Это находит отражение в изменении характера ростовых диаграмм. С другой стороны, от сроков и темпов полового развития зависит скорость дифференцировки скелета и, следовательно, показатель конечного роста. Это может быть проиллюстрировано особенностями пубертатного ростового скачка у девочек и мальчиков. Известно, что темп дифференцировки костей у девочек постоянно опережает скорость развития костной системы у мальчиков, что обусловлено незначительной разницей в «периферическом»

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

уровне эстрогенов, которая отмечается уже с раннего возраста. В дополнение к этому пубертат наступает также в более ранние сроки. Эти два фактора, а также менее высокая амплитуда ростового скачка и определяют разницу конечного роста у мужчин и женщин, которая составляет в среднем 13 см.

В качестве международного стандарта принята система оценки развития вторичных половых признаков по Таннеру.

ОЦЕНКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Пубертатный период считают переходным от детства к зрелости. Это время физиологических и психологических изменений, позволяющих физически и социально адаптироваться к самостоятельной жизни. Формирование вторичных половых признаков и начало функционирования половых желез завершают физическое развитие. Своевременное половое созревание - признак нормальной работы репродуктивной системы.

Оценку полового развития проводят визуально с помощью шкалы Таннера (табл. 1.11, 1.12). Стадия I соответствует допубертатному статусу (признаки полового развития отсутствуют), IV-V стадии - половозрелому состоянию. Инициация полового созревания у девочек происходит после 8 лет, у мальчиков на год позже - после 9 лет. Первый визуальный признак начала полового созревания у девочек - развитие молочных желез, у мальчиков - увеличение размеров яичек. Спустя 3-12 мес у детей начинает формироваться вторичное половое оволосение. Оволосение подмышечных впадин происходит значительно позже лобкового. Завершающим этапом полового развития девочек считают появление менструаций - менархе. Столь четкий критерий начала функции половых желез у мальчиков отсутствует. Сперматогенез у мальчиков начинается в 11-15 лет, задолго до завершения развития вторичных половых признаков.

Таблица 1.11. Стадии развития молочных желез и лобкового оволосения у девочек (шкала Маршалла и Таннера) (рис. 1.5, 1.6)

	Молочные железы	**Лобковое оволосение**
Стадия I	Препубертат, возвышение только ареол сосков	Оволосение отсутствует
Стадия II	Молочные железы и соски слегка выступают, увеличение сосков	Рост редких слабопигментированных волос вдоль половых губ
Стадия III	Дальнейшее увеличение молочных желез без подъема над уровнем груди	Рост волос в области лобка
Стадия IV	Выступание ареолы и соска над уровнем груди	Рост волос по женскому типу
Стадия V	Зрелая форма: сглаживание ареолы и выступание только соска	Рост волос в виде треугольника вершиной вниз и по внутренней поверхности бедер

Таблица 1.12. Стадии развития половых органов и лобкового оволосения у мальчиков (шкала Маршалла и Таннера) (рис. 1.7)

	Половые органы	**Лобковое оволосение**
Стадия I	Препубертат: яички, мошонка и половой член имеют пропорции и размеры, характерные для детей	Оволосение отсутствует
Стадия II	Увеличение мошонки и яичек, изменение консистенции яичек, потемнение кожи мошонки	Рост редких слабопигментированных волос у основания полового члена
Стадия III	Увеличение полового члена, преимущественно в длину, увеличение размеров яичек и мошонки	Рост волос в области лобка
Стадия IV	Увеличение всех размеров полового члена, яичек и мошонки, потемнение мошонки	Рост волос по мужскому типу, но зона роста существенно меньше, чем у взрослых
Стадия V	Зрелая форма, соответствие размеров и формы норме	Рост волос в виде треугольника вершиной вверх и по внутренней поверхности бедер, без распространения вверх по белой линии живота, что происходит позднее

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

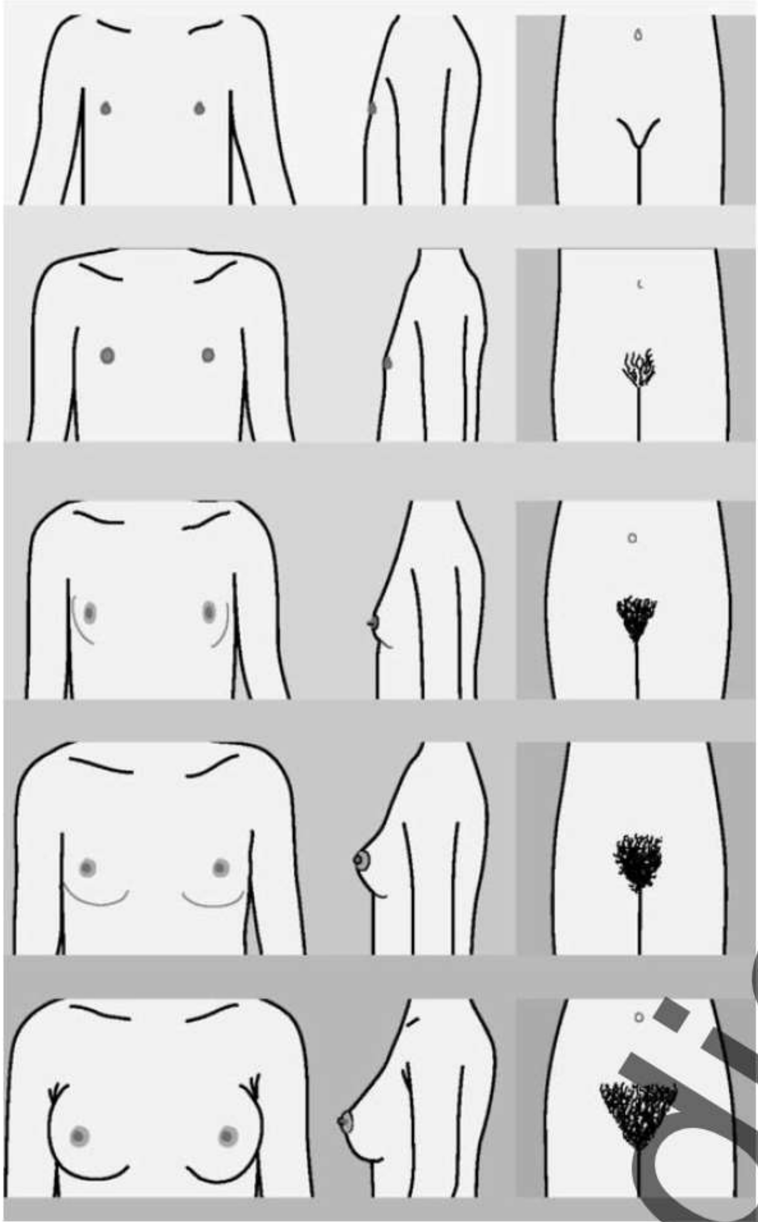


Рис. 1.5. Стадии развития молочных желез и полового оволосения у девочек

Сроки начала пубертатного периода лимитированы: увеличение молочных желез до II стадии у девочек должно происходить в 8-13 лет, увеличение размеров яичек до II стадии у мальчиков - в 9-14 лет. Средняя продолжительность периода полового созревания составляет 3-4,5 года (см. рис. 1.7). Появление вторичных половых признаков до 8 лет у девочек и до 9 лет у мальчиков расценивают как ППС. Отсутствие увеличения молочных желез у девочек к 13 годам и отсутствие признаков роста яичек у мальчиков к 14 годам рассматривают как задержку полового созревания.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

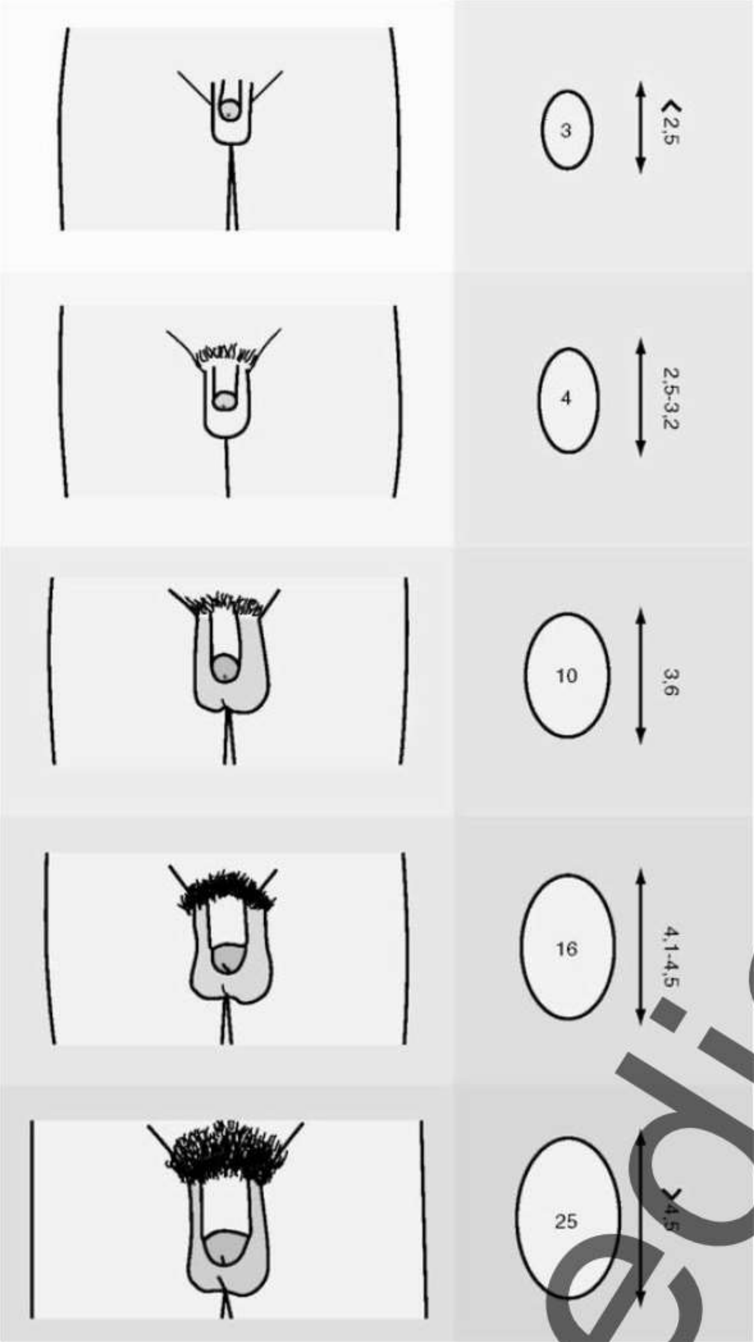


Рис. 1.6. Стадии развития гениталий у мальчиков

В популяции детей и подростков славянских национальностей Московского региона (2005) начало полового созревания и развитие вторичных половых признаков, соответствующих II стадии по шкале Таннера, наблюдают у 99,3% девочек к 13 годам и у 99,2% мальчиков к 14 годам. Завершение полового созревания в московской популяции подростков происходит в сроки, соответствующие

современным данным европейских стран и США: наступление менархе в среднем в 12,4 года с диапазоном от 11,3 до 13,5 года, развитие молочных желез, соответствующее V стадии по Таннеру, - в 16 лет (15-17), полового оволосения - в 15 лет (14-16). Вторичное половое оволосение у мальчиков достигает зрелой стадии (Pb5) в 16 лет (16-17).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

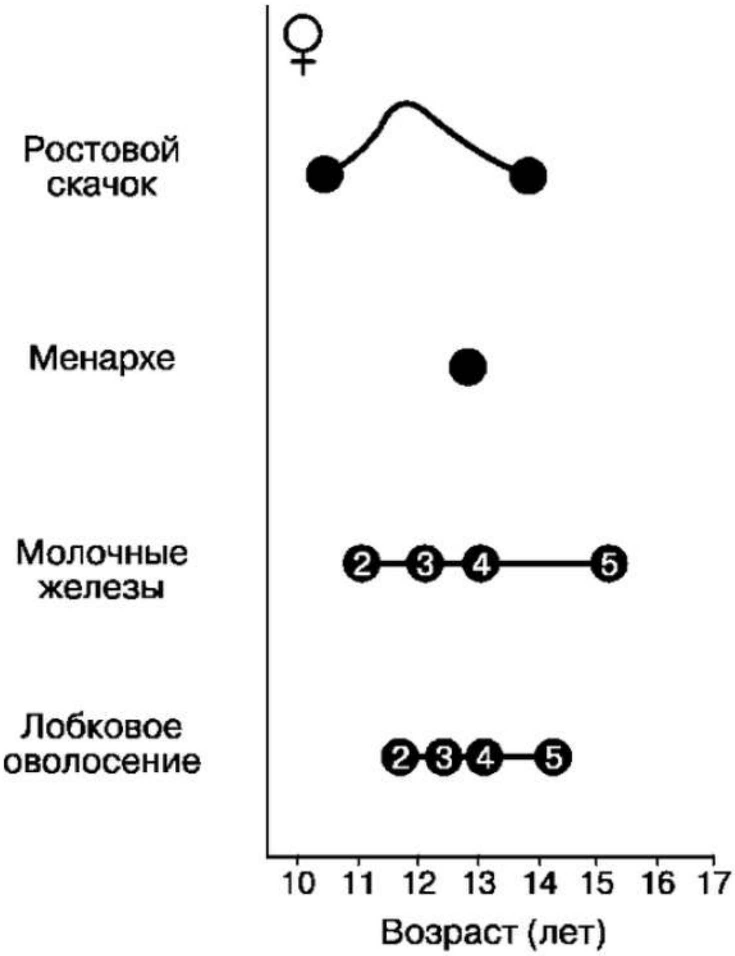


Рис. 1.7. Последовательность полового развития у девочек (по Kakarla N., 2003)

Формирование наружных половых органов и полового оволосения у мальчиков проходит под контролем андрогенов, в основном тестикулярного происхождения. У девочек развитие молочных желез контролируют преимущественно эстрогены, вторичное половое оволосение - андрогены надпочечникового и в небольшой степени овариального происхождения.

Одновременно с увеличением концентрации половых гормонов происходит изменение архитектоники тела: у мальчиков нарастает мышечная масса, у девочек увеличивается содержание жировой ткани и происходит ее перераспределение с отложением в области таза и бедер. Содержание жировой ткани считают критичным для репродуктивной функции даже у взрослых женщин. Наиболее четкий предиктор менархе - ИМТ. R.E. Frisch было введено понятие «критическая масса тела», при достижении которой возможно наступление менархе. В популяции московских подростков масса тела у девочек, сообщивших о наступлении менархе в течение года перед исследованием, составила 51,2±9,5 кг, ИМТ - 20,2±3,3 кг/м². Наступление менархе вполне вероятно при достижении ИМТ не менее 16,9 кг/м², веса 41,7 кг и роста 151,4 см (- 1 SD).

После начала функции половых желез скорость роста достигает максимума, и через два года после менархе у девочек (в 14-15,5 лет) происходит окончательное

закрытие зон роста и его прекращение, у мальчиков закрытие зон роста происходит на два года позже. На IV стадии периода полового созревания у подростков усиливается активность сальных и потовых желез, появляются *acne vulgaris*, самостоятельно проходящие у девушек к 20 годам, у юношей - к 23-25 годам. Изменение тембра голоса у мальчиков также происходит при достижении IV стадии полового созревания. Существует понятие «правильного» прохождения стадий полового созревания: у девочек развитие молочных желез предшествует появлению лобкового оволосения, у мальчиков увеличение яичек предшествует появлению роста волос на лобке. Однако в популяции у 10-30% подростков вторичное оволосение предшествует развитию молочных желез или увеличению яичек (в современной литературе принят термин «неправильный пубертат» или «ускоренное адренар-хе»). Нарушение последовательности развития вторичных половых признаков может служить предшественником метаболических нарушений. С другой стороны, патологическое значение данного признака становится сомнительным, если его наблюдают у большого количества в принципе здоровых детей.

Вариабельность времени физиологического прохождения стадий пубертатного периода обусловлена различными причинами. Факторы, влияющие на сроки полового созревания, принципиально подразделяются на две группы: немодифи-цируемые (генетические) и модифицируемые (избыточная масса тела, уровень физической нагрузки, социальные условия, питание). Модифицируемые считаются факторами внешней среды и потенциально поддаются коррекции. Общая тенденция последних 150 лет - уменьшение возраста наступления пубертатного периода, при этом скорость его снижения зависит преимущественно от изменения (улучшения) социальных условий. Оптимальный признак, позволяющий анализировать исторические тенденции развития детей, - возраст менархе, который за прошедшее столетие снизился с 17 до 12 лет (в среднем на 2-3 мес каждое десятилетие). Однако в развивающихся странах еще сохраняются те же отличия в сроках полового созревания (4-5 лет) между подростками одной национальности, но с разным уровнем жизни.

На сроки полового созревания могут повлиять хронические заболевания и ожирение. Увеличение ИМТ на 1 кг/м² у девочки 2-8 лет приводит к снижению возраста наступления менархе на 0,7 лет. Зависимость нелинейная: патологическое ожирение, как и дефицит массы тела, приводит к задержке менархе. Замедление сроков полового созревания у мальчиков с ожирением не настолько выражено, как у их сверстниц, что связано с преимущественным влиянием на ранние этапы пубертатного периода, когда синтетическая активность половых желез невелика. В более зрелом возрасте эндогенные эстрогены уже не могут оказать

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

принципиального влияния на действие андрогенов, и половое развитие на поздних стадиях пубертатного периода проходит своевременно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В. и др. Половое развитие детей и подростков Московского региона: влияние ожирения // Русский медицинский журнал. - Т. 26. - 1872; 2006.

2. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. - М.: Колорит студио, 2002.

3. Frisch R.E., Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events // Science. - 1970. - N 169 (943). - P. 397-399.

4. He Q.., Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of

puberty and final height // Pediatric Research. - 2001. - N 49. - P. 244-251.

5. Kakarla N., Bradshaw K.D. Disorders of Pubertal Development: Precocious Puberty //

Semin. Reprod. Med. - 2003. - N 21 (4). - P. 339-351.

6. *Marshall W.A.* Sex differences at puberty // J. Biosoc. Sci. Suppl. - 1970. - N 2. - P. 31-41.

7. World Health Organization Expert Committee. Physical Status, the Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva, Switzerland // World Health Organization. - 1995. - P. 263-311.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ГИРСУТИЗМА

Гринева Е.Н.

Гирсутизм - избыточный рост терминальных волос в андрогензависимых областях у женщин. Известно, что около 5% женщин репродуктивного возраста имеют гирсутизм (гирсутное число 8 и более баллов по шкале Ферримана-Голлвея). Гирсутизм является не только косметической проблемой, он часто ассоциирован с заниженной самооценкой женщины и снижением качества жизни, кроме того, может быть симптомом серьезного заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ ГИРСУТИЗМА

Тело человека покрывает большое число волосяных фолликулов. Число фолликулов незначительно меняется с возрастом, но размер фолликула и тип волос зависят от многих факторов и прежде всего от циркулирующих в крови андрогенов. Андрогены определяют такие характеристики волос, как количество, диаметр, текстура, длина, пигментация. До начала пубертата волосы у девочки пушковые (мягкие, непигментированные, менее 0,03 мм в диаметре), сальные железы не развиты. С началом полового созревания и в том числе увеличением уровня андрогенов в волосяных фолликулах андрогензависимых областей тела происходит развитие терминальных волос (жестких, пигментированных, диаметром 0,06 мм и больше, хорошо видимых глазом). Для роста волос в области боковых поверхностей щек, на подбородке требуется значительно более высокий уровень андрогенов, чем, например, для аксиллярных или лобковых волос. В области лба и щек избыточное количество андрогенов приводит к увеличению размера сальных желез и себорее, в то время как волосы остаются пушковыми.

В сыворотке крови женщины с нормальным менструальным циклом обнаруживают следующие андрогены: дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфатиро-ванное производное (ДГЭА-С), андростендион, тестостерон и дигидротестостерон. Тестостерон и дигидротестостерон связываются с адрогеновыми рецепторами в тканях, в то время как ДГЭА-С и андростендион не обладают такой способностью; 50% циркулирующего в крови тестостерона образуется путем конверсии в жировой ткани (преимущественно) других стероидов (андростендиона и ДГЭА), оставшийся синтезируется непосредственно из яичников (25%) и надпочечников (25%) (рис. 1.8). Более активный дигидротестостерон образуется из тестостерона локально, в тканях, под действием фермента 5α-редуктазы, поэтому концентрация его в системном кровотоке очень низкая.

Тестостерон (общий тестостерон) в сыворотке крови циркулирует как связанный с белком (белком, связывающим половые стероиды, - БСПС), так и в свободном состоянии. Биологически активной формой общего тестостерона является свободный тестостерон. Повышение свободного тестостерона при нормальных значениях общего тестостерона у женщины с гирсутизмом обычно свидетельствует о снижении БСПС. Таким образом, женщина с гирсутизмом может иметь нормальный уровень общего тестостерона, но повышенный свободный тестостерон.



Рис. 1.8. Источники андрогенов у женщин

Гирсутизм является интегральным показателем количества андрогенов в системном и локальном кровотоке, а также чувствительности к ним волосяного фолликула. Корреляция между концентрацией андрогенов в крови и степенью выраженности

https://t.me/medicina_free

гирсутизма, как правило, отсутствует. У некоторых женщин избыток андрогенов не вызывает избыточного роста терминальных волос, а приводит к появлению акне, выраженной себорее и алопеции. В случае так называемого идиопатического гирсутизма избыточный рост волос появляется в отсутствие гиперандрогенемии.

ПРИЧИНЫ ГИРСУТИЗМА

Гирсутизм следует отличать от гипертрихоза - генерализованного избыточного роста волос. Гипертрихоз может быть генетически детерминированным или развиваться в результате употребления некоторых лекарственных средств (ЛС) (глюкокортикоидов, фенитоина, миноксидила, циклоспорина). При гипертрихозе волосы растут диффузно, по всему телу, а не только в андрогензависимых областях. Уровень андрогенов при гипертрихозе нормальный.

Большинство причин гирсутизма - доброкачественные состояния, однако следует помнить, что избыточный рост волос может быть первым признаком серьезного заболевания, в частности андрогенпродуцирующей опухоли.

Самая частая причина гирсутизма - СПКЯ (70-80% всех случаев). СПКЯ подозревают у женщин с клиническими и/или биохимическими признаками избытка андрогенов, нарушением овуляции и/или типичными ультразвуковыми признаками поликистозных яичников (см. «Синдром поликистозных яичников»).

ВДКН, вызванная дефицитом 21-гидроксилазы или 11β-гидроксилазы, встречается гораздо реже и составляет примерно 2-4% всех случаев гирсутизма (см. «Врожденная дисфункция коры надпочечников»).

Идиопатический гирсутизм определяют как гирсутизм у женщины с нормальным уровнем андрогенов, регулярным овуляторным циклом и нормальной морфологией яичников. Гирсутное число у женщин с идиопатическим гирсутизмом обычно невысокое, от 8 до 15 баллов по шкале Ферримана-Голлвея. Считают, что он может быть наследственным или обусловлен этническими особенностями, которые реализуются через повышенную чувствительность рецепторов к действию андрогенов или увеличенную конверсию тестостерона в дигидротестостерон.

Наряду с идиопатическим гирсутизмом принято также выделять идиопатиче-скую гиперандрогенемию - состояние, при котором у женщины с нормальным овуляторным менструальным циклом и морфологией яичников обнаруживают беспричинно повышенный уровень андрогенов. Идиопатическую гиперандроге-немию находят у 6-15% женщин.

Андрогенсекретирующие опухоли яичников или надпочечников составляют примерно 0,2% от всех причин гирсутизма. Более половины этих опухолей являются злокачественными. Быстрая прогрессия симптомов, наличие пальпируемых образований в животе или малом тазу, а также высокий уровень андрогенов - симптомы, требующие исключения андрогенсекретирующей опухоли.

Многие эндокринные заболевания и синдромы могут сопровождаться гир-сутизмом. К ним относятся болезнь и синдром Кушинга, акромегалия, гипотиреоз, гипертиреоз, гиперпролактинемия. Поскольку каждая из перечисленных эндокринопатий имеет, наряду с гирсутизмом, специфические клинические проявления, их диагностика обычно не вызывает трудностей (см. «Болезнь Иценко-Кушинга»).

Некоторые ЛС, особенно содержащие андрогены или их производные, могут вызывать гирсутизм (табл. 1.13).

Таблица 1.13. Лекарства, употребление которых может вызывать гирсутизм или гипертрихоз

Гирсутизм	Гипертрихоз
1. Циклоспорин.	1. Циклоспорин.
2. Миноксидил.	2. Миноксидил.
3. Диазоксид.	3. Диазоксид.
4. Андрогены (в таблетках, инъекциях, кремах,	4. Пеницилламин.
мазях).	5. Интерферон.
5. Прогестагены.	6. Фенитоин.
6. Антагонисты эстрогенов (тамоксифен, кло-	7. Цетуксимаб.
мифен)	8. Дексаметазон

Наконец, некоторые физиологические состояния (беременность, постменопауза) могут сопровождаться развитием слабой степени выраженности гирсутизма.

ДИАГНОСТИКА ГИРСУТИЗМА

Количественная оценка гирсутизма

Существует несколько вариантов визуальной оценки тяжести гирсутизма. «Золотым стандартом» считают модифицированную Hatch и соавт. в 1981 г. шкалу Ферримана-Голлвея. Согласно этому методу, исследуют девять частей тела: верхнюю губу, подбородок, грудь, верхнюю и нижнюю части спины, верхнюю и нижнюю части живота, плечи, бедра (рис. 1.9). Ноги (от колена и ниже) и предплечья не принимают во внимание из-за их повышенной чувствительности к очень низкой концентрации андрогенов у здоровых женщин. При отсутствии терминальных волос в исследуемой области выставляется 0 баллов, при выявлении их минимального количества - 1 балл; если число терминальных волос превышает минимальное, но меньше, чем у взрослых мужчин, выставляют 2 балла, при выявлении оволосения, эквивалентного оволосению взрослого мужчины, - 3 балла. Наконец, в 4 балла оценивают случаи, когда количество волос в исследуемой области у женщины соответствует таковому у хорошо вирилизованного здорового взрослого мужчины. Общее число баллов (гирсутное число) может варьировать от 0 до 36. Гирсутное число, равное или превышающее 8, указывает на гирсутизм. На основании суммарного количества баллов гирсутизм делят на слабовыраженный (8-15), средней степени выраженности (16-25) и тяжелый (>25).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

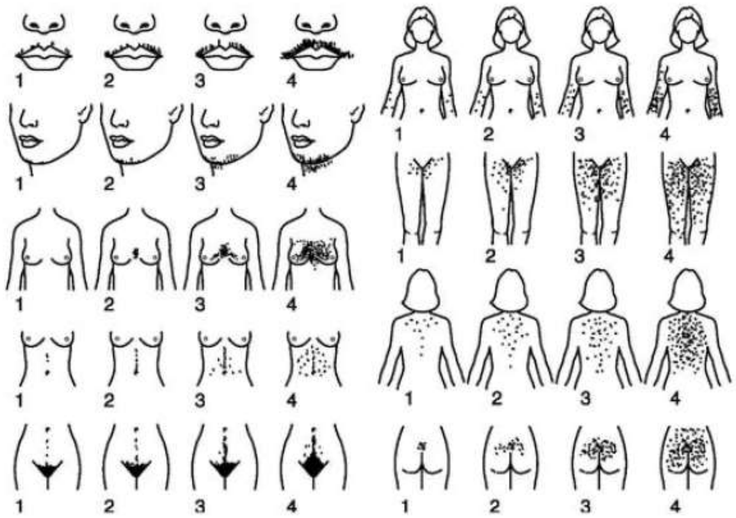


Рис. 1.9. Шкала Ферримана-Голлвея (Ferriman-Gallwey) для оценки гирсутизма

Анамнез и другие данные объективного обследования

После оценки наличия и степени выраженности гирсутизма в баллах следует тщательно осмотреть пациентку для выявления признаков вирилизации: увеличения клитора, увеличения мышечной массы, наличия акне и избыточного образования кожного сала, огрубление голоса. При сборе анамнеза следует обратить внимание на такие данные, как возраст начала клинических проявлений, быстрота их прогрессии, семейный анамнез, а также этническую принадлежность. Гирсутизм средней и тяжелой степени (>15), недавнее начало и быстрое прогрессирование с появлением симптомов вирилизации подозрительны на андрогенсекретирую-щую опухоль. Начало в период препубертата, медленное прогрессирование симптомов, гирсутизм слабой или (иногда) средней степени выраженности указывают на доброкачественный характер лежащего в основе синдрома: СПКЯ или ВДКН. Избыточный вес, метаболические нарушения, наличие признаков инсулинорe-зистентности увеличивают подозрение в отношении СПКЯ. Семейный анамнез невынашивания беременности, принадлежность к определенным этническим группам (евреи-ашкенази, испанцы и словаки) делают более вероятным диагноз ВДКН. Следует также активно выявлять клинические симптомы эндокринных заболеваний, которые могут сопровождаться гирсутизмом, и, кроме того, тщательно анализировать получаемую пациенткой медикаментозную терапию.

Нарушения менструального цикла и овуляторную функцию оценивают путем тщательного сбора анамнеза, начиная с менархе (см. «Синдром поликистозных

яичников»). Женщины с нормальным менструальным циклом обычно имеют диффузное распределение увеличенного количества волос, определяемое понятием «гипертрихоз». Сочетание нормального менструального цикла и гирсутизма встречается редко и обычно вызвано приемом ЛС, содержащих андрогены.

Лабораторная оценка гирсутизма

Установлено, что свободный тестостерон является более точным маркером избытка циркулирующих в крови андрогенов, чем общий тестостерон. Однако существующие лабораторные проблемы в оценке нормальных значений свободного тестостерона пока не позволяют его использовать в рутинной клинической практике. Известно, что наиболее точные результаты дает методика, применяющая технологию равновесного диализа *(equilibrium dialy sistechniques)*, однако в клинической практике свободный тестостерон рассчитывают путем оценки концентрации общего тестостерона и уровня БСПС. Полученный на основе этих двух показателей индекс свободных андрогенов (аналог свободного тестостерона) считают наиболее объективным показателем гиперандрогенемии. Некоторые лаборатории оценивают общий тестостерон, используя при этом высокоточные методики, параллельно исследуя его нормальные значения в здоровой популяции.

Высокая концентрация тестостерона в крови может свидетельствовать об опухоли яичников или надпочечников. Следует, однако, помнить, что некоторые ЛС [например, комбинированные оральные контрацептивы (КОК)] иногда приводят к неправильным результатам определения тестостерона, поэтому желательно его оценивать до начала какого-либо медикаментозного вмешательства. БСПС может также служить суррогатным маркером инсулинорезистентности. Определение других андрогенов (андростендиона и ДГЭА-С) имеет ограниченное значение. Показано, что оценка андростендиона приводит к увеличению популяции женщин с гиперандрогенемией примерно на 10%, клиническое значение этого феномена не ясно. Что касается ДГЭА-С, то он может быть единственным повышенным андрогеном у 10% женщин с гирсутизмом. ДГЭА-С может быть увеличен при андрогенсекретирующих опухолях надпочечников. Так, его значение, превышающее 700 мкг/дЛ, несмотря на нормальный уровень тестостерона, свидетельствует о надпочечниковом источнике гиперандрогенемии. Однако полагают, что он не всегда точно отражает синтез стероидов в надпочечниках.

Небольшое повышение тестостерона обычно обнаруживают у пациенток с СПКЯ или поздним началом ВДКН. Для исключения позднего начала ВДКН оценивают базальный и при необходимости стимулированный 1-24 АКТГ 17-ОН-прогестерон. Высокие значения гормона (см. «Врожденная дисфункция коры надпочечников») указывают на искомое заболевание.

При сочетании аменореи и гирсутизма определяют пролактин и тиреотропный гормон (ТТГ) для исключения гиперпролактинемии и гипотиреоза. При подозрении на гиперкортицизм выполняют пробу с 1 мг дексаметазона или оценивают кортизол в слюне (см. «Синдром гиперкортицизма»). Нерегулярные менструации или их отсутствие требуют исключения беременности в качестве первого шага.

Овуляторную функцию оценивают путем тщательного сбора анамнеза, начиная с менархе. Указание в анамнезе на менструальный цикл, длительность которого превышает 35 дней, по крайней мере в шести циклах в год, или аменорея свидетельствуют о хронической ановуляции. Поскольку 15-40% женщин с гирсутизмом и ановуляцией имеют формально нормальный менструальный цикл, следует оценивать адекватность лютеиновой фазы путем определения прогестерона.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Женщинам с признаками классического фенотипа СПКЯ рекомендуют оценивать метаболические параметры [глюкозу натощак, выполнять пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) (в отсутствие указаний на явный СД)] и риск

сердечно-сосудистых заболеваний: измерять ИМТ и окружность талии, определять липидный спектр, измерять артериальное давление (АД). Что касается ПГТТ, то ряд авторов рекомендуют его выполнение только женщинам с ожирением или нормальным весом, но имеющим другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, возраст старше 40 лет, ГСД в анамнезе или семейный анамнез СД 2-го типа.

Основная задача УЗИ малого таза - оценка яичников и выявление типичных для СПКЯ морфологических изменений (см. «Синдром поликистозных яичников»). При УЗИ могут быть также обнаружены андрогенсекретирующие опухоли яичников, надпочечников или гиперплазия надпочечников, хотя диагностика опухолей обычно требует выполнения компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Алгоритм диагностического поиска представлен на рис. 1.10.



Рис. 1.10. Алгоритм действий при выявлении гирсутизма

ЛЕЧЕНИЕ ГИРСУТИЗМА

Гирсутизм сам по себе не является болезнью, поэтому не нуждается в лечении. Лечения требует заболевание, которое стало причиной гирсутизма. Так, при выявлении андрогенсекретирующих опухолей показано хирургическое лечение. Специфическая терапия (главным образом глюкокортикоиды) рекомендуется женщинам с ВДКН (см. «Врожденная дисфункция коры надпочечников»). Лечение гирсутизма при СПКЯ определяется не только наличием других клинических проявлений, но и выбором самой женщины (см. «Синдром поликистозных яичников»). При обнаружении связи гирсутизма с приемом ЛС, которые потенциально

могут его вызвать, желательна их отмена. Идиопатическая гиперандрогенемия обычно не требует лечения.

Однако поскольку даже невыраженный гирсутизм сам по себе ассоциирован со значительными психологическими проблемами и снижает качество жизни женщины, в подавляющем большинстве случаев его лечение проводится. Следует заметить, что лечение всегда длительное, если не сказать постоянное, и ни одно из медикаментозных средств не удаляет волосы полностью. В связи с этим обязательными компонентами лечения гирсутизма являются изменение образа жизни и различного рода косметические процедуры удаления волос.

Косметические процедуры (выщипывание и бритье волос, депиляция с помощью кремов, воска, химическая и лазерная депиляция) могут применяться в качестве самостоятельного лечения при слабой и средней степени выраженности гирсутизма или дополнить медикаментозные средства. Большинство из перечисленных процедур требуют повторения, и полного эффекта от них достичь не удается. Следует обратить внимание на тот факт, что, вопреки существующему заблуждению, повторное бритье не сопровождается отрастанием большего количества более грубых волос. Наиболее эффективным считают гальванический или смешанный электролиз, использование даже одной процедуры которого в отдельных местах тела (например, лице) имеет длительный, устойчивый эффект. Процедура должна выполняться только опытным врачом, недостаточный навык может привести к развитию локальных изменений, вплоть до рубцевания.

Женщинам, не планирующим беременность, в качестве первого медикаментозного лечения рекомендуют КОК (см. «Синдром поликистозных яичников»).

Возможно, именно **антиандрогены** (табл. 1.14) являются наиболее эффективной группой препаратов в лечении гирсутизма, однако доказательная база этого пока еще недостаточная.

Таблица 1.14. Препараты с антиандрогенными свойствами для лечения гирсутизма

Препарат	**Доза**
Ципротерон	50-100 мг в день (большие дозы, редко назначаются) на 5-14-й день менструального цикла + этинилэстрадиол 20-35 мг на 5-й день или (низкие дозы, обычно назначаются) 2 мг + 35 мг этинил-эстрадиола (1-21-й или 5-25-й день менструального цикла)
Спиронолактон (верошпирон•)	100-200 мг в день (в 2 приема)
Финастерид	2,5-5 мг в день
Флутамид	250-500 мг в день (высокие дозы). 62,5-250 мг (низкие дозы)

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Спиронолактон (верошпирон•) является антагонистом рецепторов не только для альдостерона, но и для андрогенов. Известно, что спиронолактон ингибирует синтез андрогенов в яичниках, надпочечниках и снижает активность 5α-редуктазы. При лечении гирсутизма обычно назначают от 50 до 200 мг спиронолактона в день, чаще 100 мг в день. Побочные эффекты незначительные. Высокие дозы спиронолактона могут вызывать нагрубание и болезненность молочных желез, нарушение менструального цикла, головную боль и полиурию. Антиандрогенный эффект спиронолактона увеличивается при совместном с КОК применении.

Ципротерон - стероидный антиандроген - ингибирует секрецию гонадотропи-нов и блокирует действие андрогенов путем связывания с их рецепторами.

Доза препарата, рекомендованная для лечения гирсутизма, составляет от 50 до 100 мг/день с 5-го по14-й день вместе с 30 мкг этинилэстрадиола с 5-го по 25-й день менструального цикла. Однако имеются данные о том,

что эффективность низких доз ципротерона (2 мг/сут) сравнима с высокими дозами. Таким образом, чаще используют 2 мг ципротерона в комбинации с 35 мг этинилэстрадиола. Возможные побочные эффекты: прибавка веса, повышение печеночных трансаминаз, головная боль, нагрубание и болезненность молочных желез, снижение либидо, отеки, изменение настроения.

Флутамид - нестероидный антиандроген, непосредственно ингибирующий рост волос.

Рекомендуемые для лечения гирсутизма дозы - ≤250 мг в день. Из побочных эффектов описывалась гепатотоксичность, но при использовании высоких доз препарата (750-1500 мг в день). Применение небольших доз (62,5-250 мг в день) у женщин с СПКЯ не сопровождалось гепатотоксичностью, однако при лечении флутамидом рекомендуют выполнять оценку печеночных ферментов.

Финастерид - ингибитор 5α-редуктазы, блокирует внутриклеточную конверсию тестостерона в дигидротестостерон. В дозе 2,5-5 мг/сут безопасен и эффективен в лечении гирсутизма. По некоторым данным, эффект финастерида сравним с эффектом спиронолактона.

При назначении антиандрогенов необходима эффективная контрацепция из-за опасности тератогенного эффекта этих препаратов.

Метформин довольно широко используют при лечении женщин с СПКЯ, поскольку продемонстрирована роль инсулинорезистентности в развитии этого синдрома (см. «Синдром поликистозных яичников»). Наряду с метаболическими эффектами, метформин показал антиандрогенный эффект, выражающийся в снижении сывороточной концентрации тестостерона и уменьшении степени выраженности гирсутизма, однако этот эффект не сохранялся после отмены препарата. **Другие инсулиносенситайзеры,** несмотря на продемонстрированную в ряде клинических исследований эффективность в отношении лечения гирсутизма, из-за присущих им побочных эффектов практически не применяются или применяются с осторожностью, в ситуациях крайне выраженной инсулинорезистент-ности.

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона известны как сильные ингибиторы стероидогенеза в яичниках, однако опыт их применения в лечении гирсутизма крайне ограничен. Поскольку хроническое их назначение вызывает менопаузу, то дополнительно назначают КОК. Стоимость такого лечения очень высока, поэтому его назначают только в тех ситуациях, когда выраженный гирсутизм не поддается лечению перечисленными выше медикаментозными средствами.

В небольших клинических исследованиях показано, что **статины** снижают уровень андрогенов, улучшают липидный профиль, уменьшают воспаление у женщин с СПКЯ. Однако их длительный эффект в отношении профилактики сердечнососудистых болезней неизвестен в этой группе женщин. Более того, длительное их использование женщинами репродуктивного возраста не рекомендуется. Таким образом, назначение статинов при СПКЯ носит, скорее, экспериментальный характер.

Мониторинг лечения осуществляется главным образом визуально, путем подсчета гирсутного числа. Эффект лекарств оценивают не ранее 6 мес с момента его назначения, а лучше через год.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Escobar-Morreale H.F., Carmina E., Dewailly D. et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, Human Reproduction Update. - Vol. 18. - N 2. - P. 146-170, 2012.

2. Harrison S., Somani N., Bergfeld W.F. Update on the management of hirsutism// Clevelend Clinical Journal of medicine. - 2010. - Vol. 77. - P. 388-398.

3. Rosenfield R.L. Hirsutism // NEJM. - 2005. - Vol. 353. - P. 2578-2588.

4. Loriaux D.L. An approach to the patients with hirsutism // JCEM. - 2012. - Vol. 97. - P. 2957-2968.

5. Hohl A., Ronsoni M.F., de Olivera M. Hirsutism: diagnosis and treatment // Bras Endocrinol Metabol. - 2014 Mar. - Vol. 58 (2). - P. 97-107.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

Липатов Д.В.

Обследование пациента начинают с момента появления его в дверях кабинета врача. Следует обращать внимание на внешний вид и поведение пациента: походку, положение головы, направление взгляда, манеру передвижения. Осторожны и неуверенны движения человека, ослепшего недавно; смелее передвигается больной, утративший зрение в молодом возрасте. Некоторые выраженные изменения со стороны глаз могут быть заметны на расстоянии: анофтальм (отсутствие глазного яблока), бельмо, косоглазие, кровоподтек, опущение века и т.д.

АНАМНЕЗ

Сбор анамнеза, как обычно, начинают с жалоб пациента. Некоторые из них настолько характерны для того или иного заболевания, что позволяют поставить предположительный диагноз (например, покраснение век и их зуд могут свидетельствовать о блефарите). Однако бывают жалобы, характерные как для патологии глаз, так и для других заболеваний (например, затуманивание зрения отметят пациенты с катарактой, глаукомой, поражением сетчатки и зрительного нерва, гипертонической болезнью, СД, опухолью мозга).

ОСМОТР

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

После сбора анамнеза врач проводит **наружный осмотр** (при хорошем естественном или искусственном освещении). Осматривают окружающие глазницу части лица. Определяют состояние век, положение глазного яблока в орбите, ширину глазной щели и состояние видимых в ее пределах оболочек глаза. При необходимости применяют пальпацию. При патологических процессах в глазнице, таких как ретробульбарная гематома, орбитальная эмфизема, новообразования, ЭОП, глазное яблоко может резко выстоять из орбиты, что расценивают как экзофтальм (рис. 1.11). Определение степени выстояния глазного яблока **(экзофталь-мометрию)** проводят с помощью экзо-фтальмометра (рис. 1.12).



Рис. 1.11. Экзофтальм у пациента с диффузным токсическим зобом

Используя **метод бокового** (фокального) **освещения,** можно обнаружить более тонкие изменения тканей переднего отрезка глаза (склеры, роговицы), определить величину зрачка, структуру и цвет радужной оболочки.

Биомикроскопия - исследование глаза с помощью щелевой лампы. Метод

позволяет оценить состояние переднего и заднего отрезка глаза (стекловидного тела и сетчатки). Специальная диафрагма на осветителе позволяет менять ширину световой щели, что необходимо для получения оптического среза на полупрозрачных и прозрачных тканях. При этом выявляют тончайшие изменения их структуры. Осмотр хрусталика, стекловидного тела и глазного дна удобнее производить после медикаментозного расширения зрачка.

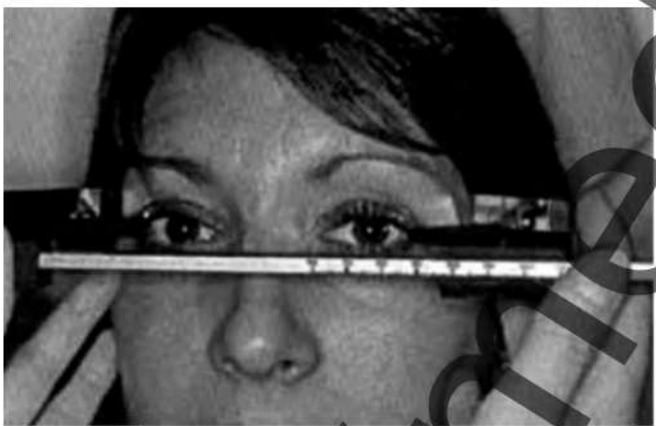


Рис. 1.12. Экзофтальмометрия

Офтальмоскопия - метод изучения состояния сетчатки, сосудистой оболочки глаза и диска зрительного нерва, основанный на осмотре глазного дна. Исследование можно проводить с помощью непрямого офтальмоскопа (офтальмоскопия **в обратном виде),** налобного бинокулярного офтальмоскопа **(непрямая бинокулярная** офтальмоскопия) с набором собирательных линз, ручного переносного офтальмоскопа и щелевой лампы со специальной линзой (офтальмоскопия **в прямом виде).**

Офтальмохромоскопия - исследование глазного дна с помощью цветного света (в офтальмоскопе или щелевой лампе используют специальные фильтры).

Независимо от способа осмотр глазного дна производят в определенной последовательности: сначала осматривают область диска зрительного нерва, затем область макулы, а потом периферические отделы сетчатки.

Гониоскопия - метод исследования радужно-роговичного угла глаза (угла передней камеры). Исследование выполняют при глаукоме с помощью щелевой лампы и гониоскопа (рис. 1.13). Последний, представляющий систему зеркал, позволяет видеть корень радужки, склеральную шпору, корнеосклеральную трабекулу, шлеммов канал, определить степень открытия угла, что очень важно при диагностике формы глаукомы.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

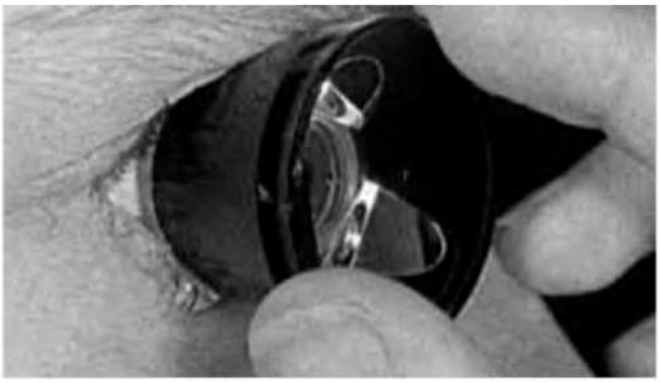


Рис. 1.13. Гониоскопия с помощью специальной линзы

Офтальмотонометрия - измерение внутриглазного давления (значение выше 24-25 мм рт.ст. опасно для глазного яблока, так как препятствует нормальному кровенаполнению сосудов сетчатки, что ведет к гибели нервных клеток). Исследование выполняют с помощью различных методик:

• пальпации - ориентировочного метода, используемого, как правило, в первые дни после оперативных вмешательств;

• контактного метода (в настоящее время распространен не так широко, как раньше) - используют специальные грузики (например, тонометр Маклакова);

• бесконтактного метода (в последнее время приобретает все большую популярность) - используют бесконтактные тонометры (рис. 1.14).

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

В норме диск зрительного нерва (рис. 1.15, см. цв. вклейку) круглой или слегка овальной формы, бледно-розового цвета, с четкими границами и углублени-

ем в центре *(excavatiodisci)*. Диск - место выхода из глазного яблока волокон зрительного нерва, через его центр входит центральная артерия сетчатки и выходит центральная вена (вены всегда шире и темнее артерий, соотношение диаметров 3×2). Область пятна *(macula)* выглядит как темный горизонтальный овал, а центральная ямка *(foveacentralis)* - область еще более темной окраски. Ямке соответствует фове-альный рефлекс. Картина глазного дна у разных людей отлична по цвету и рисунку, что зависит от насыщенности пигментом эпителия сетчатки и меланосодержа-щих клеток сосудистой оболочки.



Рис. 1.14. Бесконтактный тонометр

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Эхоофтальмоскопия - исследование глазного яблока и содержимого орбиты с помощью ультразвука. Метод все шире внедряют в офтальмологическую практику. Первые приборы позволяли только оценить длину оси глаза, а современные (рис. 1.16, см. цв. вклейку) конструируют трехмерное изображение всех структур глазницы и позволяют оценивать интенсивность кровотока (3D-цифровой пространственный акустический анализ).

Флуоресцентная ангиография - метод исследования сосудов глаза, основанный на их контрастировании внутривенным введением флуоресцеина натрия и серийном фотографировании, ценный дифференциально-диагностический метод для оценки состояния сетчатки, зрительного нерва и эффективности лазерной коагуляции сетчатки (рис. 1.17).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

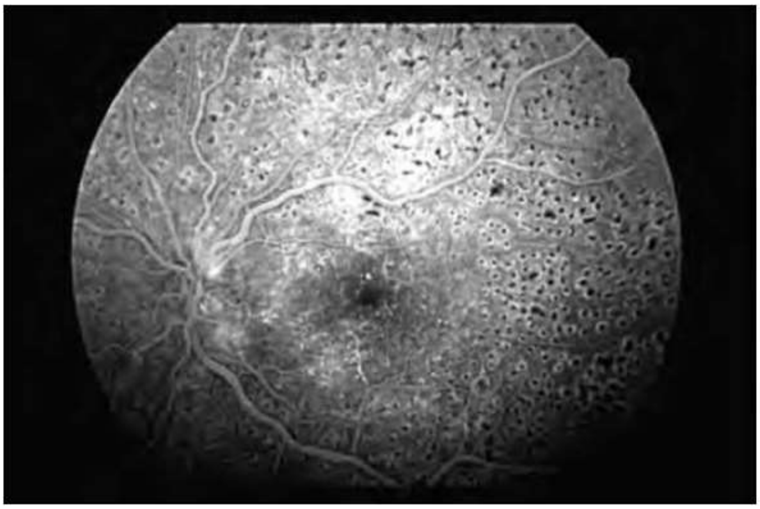


Рис. 1.17. Флуоресцентная картина неоваскуляризации диска зрительного нерва при пролиферативной диабетической ретинопатии

Оптическая когерентная томография представляет собой современное высокоточное неинвазивное исследование различных структур глаза (в первую очередь сетчатки и диска зрительного нерва). Оптическая когерентная томография является бесконтактным методом, позволяющим специалисту визуализировать ткани глаза с очень высоким разрешением (1-15 микрон), точность которого сравнима с микроскопическим исследованием (рис. 1.18, см. цв. вклейку).

Глава 2. Лабораторные методы диагностики

БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ И МОЧИ

Ильин А.В.

Изменения биохимических показателей крови и мочи наблюдают при большинстве заболеваний эндокринной системы. Определение биохимических параметров используют для диагностики и контроля лечения этих заболеваний.

Гликированный гемоглобин (гемоглобин A_{1c})

Гликирование - неферментативная реакция глюкозы с протеинами, в том числе и гемоглобином. Степень гликирования гемоглобина зависит от концентрации глюкозы в крови и длительности контакта глюкозы с гемоглобином. Таким образом, количество гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) увеличивается пропорционально концентрации глюкозы в плазме крови. Наиболее тесную корреляцию с содержанием глюкозы в плазме обеспечивает фракция гемоглобина HbA_{1c}.

ЦЕЛИ

- Диагностика СД.
- Оценка степени компенсации углеводного обмена за этот период.
- Прогноз риска развития осложнений СД.
- Расчет усредненной концентрации глюкозы в крови за предшествующие 3 мес.

Материал для исследования - цельная кровь (венозная или капиллярная), стабилизированная этилендиаминтетрауксусной кислотой.

Стабильность пробы:

- 7 дней при +4 °С;
- 3 дня при +20 °С.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

- 4,8-6,0% (по стандарту *National Glycohemoglobin Standardization Program).*
- 20-43 ммоль/моль (по стандарту *International Federation of Clinical Chemists).* Коэффициент пересчета:

$HbA_{1c}\% = 0{,}0915 \times HbA_{1c}$ ммоль/моль + 2,15%.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Диагностика СД:

- пороговое значение для диагностики СД 6,5% (48 ммоль/моль) (ВОЗ, 2011).

Мониторинг СД 1-го типа:

- менее 6,1% - хороший контроль, компенсация;
- 6,1-7,5% - адекватный контроль;
- более 7,5% - неадекватный контроль, декомпенсация. Мониторинг СД 2-го типа:
- менее 6,5% - низкий риск осложнений, компенсация;

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

• 6,5-7,5% - риск макроангиопатий;

• более 7,5% - риск микроангиопатий.

Расчет усредненной концентрации глюкозы за истекшие 3 мес: глюкоза (ммоль/л) = 1,583 × HbA_{1c} (%) - 2,52. (мг\дл) = 28,7× HbA_{1c} (%) - 46,7.

(Diabetes care 2008; 31. 1-6).

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА

Повышение:

• резкие колебания концентрации глюкозы в плазме (за счет Шиффова основания);

• длительное хранение проб при температуре более 4 °С;

• гипербилирубинемия;

• гиперлипидемия;

• ацетилирование ацетилсалициловой кислотой;

• почечная недостаточность (карбомилирование гемоглобина цианатом и аммонием).

Понижение:

• гемоглобинопатии;

• снижение времени жизни эритроцитов;

• кровопотеря.

Фруктозамин

Фруктозамин - продукт гликирования белков плазмы крови. Содержание фруктозамина отражает колебания концентрации глюкозы в плазме крови в течение предшествующих 2-3 нед. Материал для исследования - сыворотка крови.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

200-280 мкмоль/л.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

• Менее 280 мкмоль/л - компенсация хорошая.

• 280-320 мкмоль/л - компенсация удовлетворительная.

• 320 мкмоль/л - компенсация неудовлетворительная.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Повышение:

• гипербилирубинемия;

• гипертриглицеридемия. Понижение:

• аскорбиновая кислота.

Глюкоза крови

Концентрация глюкозы в крови зависит от скорости поступления в кровоток и утилизации. В артериальной крови содержание глюкозы выше, чем в капиллярной. Это объясняется ее потреблением периферическими тканями.

У здоровых людей этот показатель редко снижается менее 2,5 ммоль/л или повышается более 8,0 ммоль/л, даже сразу после приема пищи.

Концентрация глюкозы в крови - достаточно лабильный показатель. Повторное измерение уровня глюкозы через 15 мин может показать совсем иной результат из-за быстрого изменения концентрации.

В цельной крови концентрация глюкозы меньше, чем в сыворотке/плазме, на 10-12% за счет объема эритроцитов.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Сыворотка/плазма: 3,4-6,1 ммоль/л.

• Цельная кровь: 3,1-5,5 ммоль/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение концентрации глюкозы в плазме крови отмечают при:

• СД;

• феохромоцитоме;

• тиреотоксикозе;

• акромегалии;

• глюкагономе;

• соматостиноме;

• синдроме Кушинга;

https://t.me/medicina_free

• панкреатите (остром и хроническом);

• дефиците витамина B_1;

• физиологическом повышении уровня глюкозы (энергичные физические движения, стресс, шок);

• опухоли островковых клеток;

• дефиците гликогена;

• тяжелых заболеваниях печени (отравления);

• гипопитуитаризме;

• болезни Аддисона;

• гипотиреозе.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ГЛЮКОЗЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

• АКТГ.

• Кофеин.

• Диуретики.

• Пероральные контрацептивы.

• Фенотиазины.

• Теофиллин.

• Левотироксин натрия (L-тироксин•).

• Высокий уровень мочевины.

• Парацетамол.

• Леводопа.

• β-Адреноблокаторы.

• Антигистаминные препараты.

• Этанол.

• Индометацин.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕРЕНИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ ГЛЮКОМЕТРАМИ

Конструктивные особенности различных моделей индивидуальных глюко-метров служат причиной расхождения получаемых данных на разных моделях и в стационарной лаборатории. Это объясняется двумя основными причинами:

• допустимая точность измерений, полученных на глюкометрах, составляет +0,83 ммоль/л при концентрации глюкозы менее 4,2 ммоль/л или 20% при концентрации глюкозы в крови более 4,2 ммоль/л (ГОСТ ISO 151972011); например, при уровне гликемии 4,0 показания глюкометра могут варьировать от 3,2 до 4,8 ммоль/л, а при уровне гликемии 9 ммоль/л показания глюкометра могут варьировать от 7,2 до 10,8 ммоль/л;

• уровень глюкозы измеряется в цельной крови, однако некоторые глюко-метры (указано в инструкции по применению) пересчитывают полученные значения на соответствующие концентрации глюкозы в плазме.

Альбумин в моче (микроальбуминурия)

Экскреция альбумина с мочой, превышающая допустимые значения (микроальбуминурия), - ранний признак развития диабетической нефропатии (ДН). Появление у больных СД постоянной микроальбуминурии свидетельствует о вероятном развитии ДН в ближайшие 5-7 лет.

Материал для исследования - суточная моча.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

0-20 мг/л (0-30 мг 1 раз в сутки).

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

• ДН.

• Гломерулонефрит.

• Амилоидоз.

• Отравление тяжелыми металлами.

• Дистрофические и воспалительные состояния нижних отделов мочевого тракта.

• Интенсивная физическая работа.

• Охлаждение.

• Застойная сердечная недостаточность.

• АГ.

• Беременность.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Другие биохимические показатели

Таблица 2.1. Изменения биохимических показателей, сопровождающие заболевания эндокринной системы

Альбумин	Материал для исследования	Сыворотка
	Единица измерения	г/л
	Референтные интервалы:	
	взрослые	35-50
	дети до 5 дней	28-44
	дети 5 дней - 14 лет	30-54
	подростки 15-18 лет	32-45
	Повышение	Абсолютного повышения не существует. Относительное повышение уровня альбумина наблюдается при всех случаях, связанных с уменьшением количества воды в плазме
	Снижение	Болезнь Кушинга. Тиреотоксикоз
Белок	Материал для исследования	Сыворотка
общий	Единица измерения	г/л
	Референтные интервалы	64-83
	Снижение	СД (повышенная потеря белка)
Калий	Материал для исследования	Сыворотка
	Единица измерения	ммоль/л = мэкв/л
	Референтные интервалы:	
	взрослые до 60 лет	3,5-5,1
	взрослые старше 60 лет	3,7-5,4
	дети недоношенные	3,2-4,6
	дети 1 день - 4 нед	3,6-6,1
	дети 2-12 мес	3,6-5,8
	дети старше 1 года	3,1-5,1
	Повышение	Гипокортицизм. Гипофункция ренин-ангиотензин-альдосте-роновой системы (снижение выделения кальция почками)
	Снижение	Первичный и вторичный альдостеронизм. Гиперкортицизм. Алкалоз, при диабетическом кетозе в период глюкогенеза (повышенная потеря калия с мочой)
Кальций общий	Материал для исследования	Сыворотка
	Единица измерения	ммоль/л (ммоль/л×0,25 = мг/дл)
	Референтные интервалы:	
	взрослые до 50 лет	2,15-2,55
	взрослые старше 50 лет	2,10-2,42
	дети недоношенные	1,9-2,5

Продолжение табл. 2.1

	дети 2-12 мес	2,1-2,7
	дети 1-4 года	2,1-2,6
	Повышение	Первичный и третичный гиперпаратиреоз. Тиреотоксикоз. Акромегалия
	Снижение	Гипопаратиреоз (идиопатический, хирургический или врожденный). Гипопитуитаризм
Кальций ионизированный	Материал для исследования	Цельная кровь (гепарин)
	Единица измерения	ммоль/л
	Референтные интервалы	1,03-1,29
	Повышение	ПГПТ. Костные метастазы
	Снижение	Гипопаратиреоз. Мочекаменная болезнь. Недостаточность витамина D. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающиеся нарушением всасываемости кальция
Креатинин	Материал для исследования	Сыворотка или плазма

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

	Единица измерения	мкмоль/л (мкмоль/л×0,0884 = мг/дл)	
	Референтные интервалы:	М	Ж
	взрослые до 60 лет	80-115	53-97
	взрослые после 60 лет	71-115	53-106
	Повышение	Акромегалия. Гипертиреоз. Хроническая почечная недостаточность (ХПН)	
Мочевина	Материал для исследования	Сыворотка	
	Единица измерения	ммоль/л	
	Референтные интервалы:		
	взрослые до 65 лет	2,9-8,2	
	взрослые после 65 лет	2,9-11,9	
	Снижение	Акромегалия (повышенная утилизация белка)	
Натрий	Материал для исследования	Сыворотка	
	Единица измерения	ммоль/л = мэкв/л	
	Референтные интервалы:		
	взрослые до 65 лет	136-145	
	после 65 лет	132-146	
	дети недоношенные	128-148	
	дети 1 день - 4 нед	132-147	
	дети 2-12 мес	139-146	
	дети старше 1 года	138-145	
	Повышение	Гиперальдостеронизм. Гиперкортицизм (повышенная задержка натрия почками)	

Окончание табл. 2.1

	Снижение	Гипоальдостеронизм. Несахарный диабет. Гипокортицизм	
Триглице-риды	Материал для исследования	Сыворотка	
	Единица измерения	ммоль/л	
	Референтные интервалы:		
	взрослые	0,1-1,7	
	Повышение	СД. Ожирение. Метаболический синдром. Гипогонадизм	
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)	Материал для исследования	Сыворотка или плазма	
	Единица измерения	ммоль/л	
	Референтные интервалы	М	Ж
		0,9-2,6	1,15-2,6
	Снижение	СД. Ожирение. Метаболический синдром. Гипогонадизм	

ГОРМОНЫ И ИХ МЕТАБОЛИТЫ В КРОВИ И МОЧЕ

Ильин А.В.

Адренокортикотропный гормон

АКТГ - гормон передней доли гипофиза, стимулирующий синтез кортикосте-роидов коры надпочечников.

ПОДГОТОВКА АНАЛИЗА

Пробы крови берут в 08:30-11:00. Пробирку с кровью, содержащей этилендиа-минтетрауксусную кислоту и апротинин, немедленно после отбора крови необходимо поместить на лед. Центрифугировать при +4 °С. Секреция гормона имеет выраженный суточный ритм.

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА

Подготовки пациента не требуется.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

- 10-60 пг/мл - утро.
- До 30 пг/мл - вечер.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания АКТГ наблюдают при:

- первичной НН (болезни Аддисона);
- ВДКН;
- болезни Иценко-Кушинга;
- синдроме эктопической продукции АКТГ;

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

• синдроме Нельсона;

• посттравматических и постоперационных состояниях.

Снижение содержания АКТГ наблюдают при:

• вторичной/третичной НН; кортикостероме/кортикобластоме;

• приеме глюкокортикоидов.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОДЕРЖАНИЕ АКТГ

• Занижение результатов анализа может быть вызвано введением глюкокор-тикоидов и препаратов, содержащих 1-24 АКТГ; приемом леводопы, пиро-генных препаратов.

• Завышение результатов анализа может быть вызвано введением препаратов инсулина, вазопрессина, препаратов, содержащих 1-39 АКТГ (полная молекула).

Альдостерон

Альдостерон - гормон клубочковой зоны коры надпочечников. Это основной минералокортикоид, регулирующий концентрацию натрия и калия и участвующий в поддержании нормального объема внеклеточной жидкости.

ПОДГОТОВКА АНАЛИЗА

Пробы крови берут в 08:30-11:00. Концентрация альдостерона зависит от положения пациента (горизонтальное или вертикальное) и солевой диеты.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• 113-860 пмоль/л (положение стоя, нормальная солевая диета).

• 42-444 пмоль/л (положение лежа, нормальная солевая диета).

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания альдостерона наблюдают при:

• ПГА:

◊ синдроме Конна;

◊ гиперплазии надпочечников;

• вторичном гиперальдостеронизме:

◊ при злоупотреблении слабительными или диуретиками;

◊ сердечной недостаточности;

◊ циррозе печени с асцитом;

◊ нефротическом синдроме;

◊ идиопатических отеках;

◊ синдроме Бартера;

◊ злокачественной ренальной гипертензии. Снижение содержания альдостерона наблюдают при:

• болезни Аддисона;

• гипоальдостеронизме;

• гипоальдостеронизме, вызванном дефицитом ренина;

• избыточной секреции дезоксикортикостерона, или кортикостерона, или 18-гидроксикортикостерона;

• синдроме Тернера (в 25% случаев);

• СД.

Андростендион

Андростендион - стероидный гормон, предшественник тестостерона и эстра-диола, синтезируется в коре надпочечников и половых железах.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Женщины - 2,2-9,6 нмоль/л.

• Мужчины - 1,8-7,2 нмоль/л.

• Дети - 0,3-1,8 нмоль/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания андростендиона отмечают при:

• ВДКН;

• вирилизирующей опухоли коры надпочечников;

• гиперплазии стромы яичка;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• опухоли яичника;

• поликистозе яичников;

• гирсутизме.

Снижение содержания андростендиона отмечают при:

• надпочечниковой и яичниковой недостаточности;

• серповидноклеточной анемии.

17-Гидроксипрогестерон (17-OH-прогестерон)

17-Гидроксипрогестерон - предшественник стероидных гормонов, основной маркер нарушений стероидогенеза при ВДКН.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• 0,3-3,3 нмоль/л - фолликулярная фаза.

• 0,8-8,8 нмоль/л - лютеиновая фаза.

• 0,9-7,2 нмоль/л - у мужчин.

• 6,1-36,4 нмоль/л - в III триместре беременности.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания 17-гидроксипрогестерона отмечают при:

• ВДКН с дефицитом 21-гидроксилазы; 11β-гидроксилазы;

• опухолях надпочечников и яичников. **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

• День менструального цикла.

• Беременность.

• Прием спиронолактона (может обусловливать ложноположительную реакцию).

Дегидроэпиандростерон

ДГЭА - слабый андроген, образующийся в коре надпочечников (50%), яичниках (20%) или периферических тканях (обратная конверсия из ДГЭА-С). Гормон обладает анаболическим действием, стимулирует синтез белка, увеличивает мышечную массу, контролирует развитие половых признаков и поддержание половых функций. Кроме того, ДГЭА - предшественник более активных андроге-нов - тестостерона и 5α-дигидротестостерона.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Взрослые (от 18 до 60 лет) - 15-65 нмоль/л.

• Уровень гормона у детей снижен по сравнению с таковым у взрослых и зависит от возраста и стадии полового развития.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение концентрации ДГЭА отмечают при:

• ВДКН с дефицитом 3β-дегидрогеназы, 21-гидроксилазы, 11β-гидроксилазы;

• опухолях надпочечников и яичников;

• синдроме поликистоза яичников.

Снижение концентрации ДГЭА отмечают при недостаточности функции коры надпочечников.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• Возраст.

• Гиперлипидемия.

• Псориаз.

• Тяжелые хронические заболевания.

• Психозы.

Дегидроэпиандростерон-сульфат

ДГЭА-С - андроген коры надпочечников, образующийся преимущественно в ее сетчатой зоне (более 90%). ДГЭА-С обладает анаболическим действием, стимулирует синтез белка, увеличивает мышечную массу, контролирует развитие половых признаков и поддержание половых функций.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• 2660-11200 нмоль/л - для женщин 20-35 лет.

• 5700-11500 нмоль/л - для мужчин 20-35 лет.

Содержание гормона у детей снижено по сравнению с таковым у взрослых и зависит от возраста; содержание гормона у пожилых также снижается и зависит от возраста.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания ДГЭА-С отмечают при:

t.me/medicina_free

• ВДКН с дефицитом 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы;

• андрогенпродуцирующих опухолях коры надпочечников;

• болезни Иценко-Кушинга;

• некоторых опухолях яичников.

Снижение содержания ДГЭА-С отмечают при недостаточности функции коры надпочечников.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• Возраст.

• Гиперлипидемия.

• Тяжелые хронические заболевания.

• Псориаз.

11-Дезоксикортизол

11-Дезоксикортизол - непосредственный предшественник кортизола.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

3,5-25,0 нмоль/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение при:

• гиперплазии коры надпочечников, обусловленной дефицитом 11β-гидрокси-лазы;

• некоторых видах рака коры надпочечников. Снижение при:

• первичном и вторичном/третичном гипокортицизме.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• Прием метопирона^р^.

• Прием глюкокортикоидов.

Инсулин

Инсулин - гормон поджелудочной железы, синтезируемый в β-клетках островков Лангерганса; регулятор углеводного и липидного обмена.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Взрослые - 3,0-25,0 мкЕд/мл.

• Пожилые старше 60 лет - 6,0-35,0 мкЕд/мл.

• Новорожденные - 3,0-20,0 мкЕд/мл.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания инсулина наблюдают при:

• СД 2-го типа;

• заболеваниях печени;

• акромегалии;

• синдроме Кушинга;

• дистрофической миотонии;

• инсулиноме;

• ожирении;

• нарушении толерантности к глюкозе (НТГ);

• инсулинорезистентности.

Снижение содержания инсулина наблюдают при:

• СД 1-го типа;

• гипопитуитаризме;

• юношеском диабете;

• диабетической коме.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Концентрация гормона может повышаться под действием:

• аминокислот;

• кальция глюконата;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• хлорпропамида;
• глюкагона;
• декстрозы;
• леводопы;
• никотиновой кислоты;
• пероральных контрацептивов;
• преднизолона;
• фентоламина;
• сахарозы.

Концентрация гормона может снижаться под действием:

• диазоксида;
• этакриновой кислоты;
• этанола;
• препаратов эфира;
• фуросемида;
• метформина;
• фенформина[в];
• β-адреноблокаторов;
• тиазидных диуретиков.

Инсулиноподобный фактор роста I (соматомедин C)

Инсулиноподобный фактор роста (ИФР) I (соматомедин C) - пептид, секрети-руемый в печени и других тканях. Соматомедин C - медиатор действия сомато-тропного гормона (СТГ), стимулирующий гликолиз, а также окисление глюкозы в мыщцах и жировой ткани.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• До 3 лет - 16-215 нг/мл.
• 3-6 лет - 58-159 нг/мл.
• 6-9 лет - 64-406 нг/мл.
• 9-12 лет - 38-318 нг/мл.
• 12-15 лет - 39-537 нг/мл.
• 19-24 года - 49-550 нг/мл.
• 25-49 лет - 40-280 нг/мл.
• 50-59 лет - 66-310 нг/мл.
• Старше 60 лет - 118-314 нг/мл.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания соматомедина C обнаруживают при акромегалии. Снижение содержания соматомедина C обнаруживают:

• задержке роста (недостаточности продукции СТГ) при;
• гипопитуитаризме;
• заболеваниях почек;
• циррозе печени;
• дефиците витамина D.

• ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• Прием кломифена.
• Использование пероральных контрацептивов.
• Пубертат.
• Беременность.

Кальцитонин

Кальцитонин - гормон щитовидной железы, синтезируемый парафолликуляр-ными C-клетками. Кальцитонин обладает гипокальциемическим и гипофосфате-мическим действием и совместно с паратиреоидным гормоном (ПТГ) поддерживает постоянную концентрацию кальция в крови.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

0-10 пг/мл.

t.me/medicina_free

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания кальцитонина наблюдают при:

• медуллярном раке щитовидной железы (РЩЖ, МРЩЖ);

• некоторых случаях рака легкого или молочной железы;

• пернициозной анемии;

• ХПН;

• псевдогипопаратиреозе;

• алкогольном циррозе печени;

• нейроэндокринных опухолях (НЭО). Снижение содержания кальцитонина наблюдают при:

• введении кальция;

• действии эпинефрина (адреналина•), глюкагона, пентагастрина, холецисто-кинина;

• приеме пероральных контрацептивов. **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

• Беременность (некоторое повышение).

• Возраст (с возрастом содержание гормона несколько снижается).

• Повышенное содержание фибрина.

• Гиперлипидемия.

Кортизол (гидроксикортизон)

Кортизол - основной гормон коры надпочечников, регулирующий углеводный, белковый и жировой обмен. Наиболее важные физиологические эффекты кортизола: повышение содержания глюкозы крови (усиление глюконеогенеза) и катаболизирующее воздействие, а также противовоспалительное и иммуносу-прессивное действие.

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА

Забор крови производят строго натощак утром в 08:00-09:00 и вечером в 22:00- 23:00. Существует выраженный суточный ритм выброса гормона в кровь.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• 171-536 нмоль/л - утром.

• 64-327 нмоль/л - вечером.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания кортизола в утренние часы неспецифично и может быть обусловлено:

• активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;

• стрессом;

• индивидуальными колебаниями секреции кортизола.

Нормальное содержание кортизола в утренние часы не исключает синдрома гиперкортицизма. Повышение содержания кортизола в вечерние часы может быть вызвано синдромом гиперкортицизма любого генеза.

Снижение содержания кортизола обнаруживают при:

• первичной НН;

• приеме глюкокортикоидов;

• ВДКН.

Нормальные концентрации кортизола не исключают вторичной/третичной НН. **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

• В сторону повышения результатов: ◊ гипогликемия;

◊ стресс;

◊ эфирный наркоз; ◊ беременность; ◊ ожирение;

◊ гипертиреоз;

◊ пероральные контрацептивы; ◊ амфетамины.

• В сторону снижения результатов:

◊ гипотиреоз; ◊ цирроз печени; ◊ гепатит.

Кортизол свободный в суточной моче

Поскольку суточная экскреция кортизола с мочой не имеет суточного ритма и более достоверно отражает суммарную секрецию кортизола, определение концентрации свободного кортизола в суточной (24 ч) моче можно использовать в качестве метода диагностики гиперкортицизма.

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА

Сбор суточной мочи строго в течение 24 ч.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

100-379 нмоль/сут.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания свободного кортизола в моче обнаруживают при:

• синдроме гиперкортицизма любого генеза;

• функциональном гиперкортицизме (псевдокушингоидных состояниях). Снижение содержания свободного кортизола в моче обнаруживают при:

• болезни Аддисона;

• вторичной НН;

• ятрогенной НН;

• ВДКН.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• В сторону повышения результатов:

◊ гипогликемия; ◊ стресс;

◊ эфирный наркоз;

◊ беременность; ◊ ожирение; ◊ гипертиреоз;

◊ прием пероральных контрацептивов;

◊ прием амфетаминов; ◊ повышенное потребление жидкости с увеличением суточного объема

мочи.

• В сторону снижения результатов:

◊ гипотиреоз; ◊ цирроз печени; ◊ гепатит;

◊ алкогольное поражение печени.

Кортизол свободный в слюне

Последние исследования продемонстрировали возможность использования для диагностики синдрома Кушинга определение кортизола в слюне в ночное

время. По информативности метод превосходит определение свободного кортизо-ла в моче. Особенно удобно использовать определение кортизола в слюне в ночное время у детей, больных с психическими заболеваниями, а также у пациентов, подверженных различным стрессовым факторам, влияющим на функцию коры надпочечников, снижая или повышая концентрацию стероидных гормонов в крови.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• 7,0-26,0 нмоль/л - утром.

• 2,0-11,9 нмоль/л - днем.

• 0,5-9,4 нмоль/л - вечером.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение концентрации свободного кортизола в слюне обнаруживают при синдроме гиперкортицизма.

Снижение концентрации свободного кортизола в слюне обнаруживают при:

• болезни Аддисона;

• вторичной НН;

• приеме глюкокортикоидов;

• ВДКН.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Микрокровотечения из десен могут вызвать повышение результатов за счет примеси крови в слюне.

Лептин

Лептин - белок, секретируемый адипоцитами. Это важный регулятор энергетического обмена, участвующий в регуляции массы тела.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• 0,5-15,0 нг/мл - мужчины.

• 2,0-40,0 нг/мл - женщины.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Снижение содержания лептина отмечают при:

• ожирении;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• инсулинорезистентности;

• акромегалии.

Лютеинизирующий гормон

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) - гормон передней доли гипофиза, стимулирующий овуляцию и активизирующий синтез эстрогенов и прогестерона в яичниках и тестостерона - в семенниках.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Женщины:

◊ фолликулярная фаза - 2,6-12,0 мЕд/л; ◊ лютеиновая фаза - 0,8-15,5 мЕд/л.

• Мужчины:

◊ 2,5-11,0 мЕд/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания ЛГ обнаруживают при:

• первичной недостаточности половых желез у мужчин и женщин;

• синдроме поликистоза яичников;

• менопаузе;

• приеме кломифена;

• гонадотропин-продуцирующей опухоли гипофиза. Снижение содержания ЛГ обнаруживают при:

• гиперпролактинемии опухолевого генеза;

• нарушениях функции гипофиза и гипоталамуса;

• изолированном дефиците гонадотропных гормонов, связанном с аносмией (синдром Каллманна) или без аносмии (идиопатический изолированный гипогонадотропный гипогонадизм);

• синдроме Шиена;

• невротической анорексии;

• изолированном дефиците ЛГ (фертильный евнух). **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

• Прием дигоксина.

• Использование пероральных контрацептивов.

Метанефрин и норметанефрин в суточной моче

Метанефрин и норметанефрин - продукты метилирования адреналина и нор-адреналина, гормонов мозгового слоя надпочечников, симпатической нервной системы и мозга.

ПОДГОТОВКА АНАЛИЗА

Сбор суточной мочи с консервантом (10-15 мл 6N HCl).

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА

Перед анализом необходимо отменить прием гипотензивных препаратов и ингибиторов моноаминооксидазы.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• 20-345 мкг/сут - метанефрин.

• 30-440 мкг/сут - норметанефрин.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания метанефрина и норметанефрина в моче обнаруживают при:

• феохромоцитоме;

• нейробластоме;

• ганглионевроме.

Незначительное повышение гормонов наблюдают при:

• тяжелой физической нагрузке;

• нефропатии;

• гепатитах;

• гипогликемии.

Остеокальцин

Остеокальцин - основной неколлагеновый протеин костного матрикса. В процессе синтеза костной ткани остеокальцин продуцируется остеобла-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

стами. Синтез остеокальцина зависит от витамина К (образование остатков γ-карбоксиглютаминовой кислоты) и стимулируется витамином D_3. Остеокальцин - маркер метаболизма костной ткани.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Мужчины:

◊ 18-30 лет - 24,0-70,0 нг/мл; ◊ 30-50 лет - 14,0-42,0 нг/мл; ◊ 50-70 лет - 14,0-46,0 нг/мл.

• Женщины:

◊ пременопауза - 11,0-43,0 нг/мл; ◊ постменопауза - 15,0-46,0 нг/мл.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания остеокальцина обнаруживают при:

• почечной остеодистрофии;

• ранних стадиях гиперпаратиреоза;

• гипертиреозе;

• болезни Педжета.

Снижение содержания остеокальцина обнаруживают:

• при гипопаратиреозе;

• гиперкальциемии вследствие метастазов в костях;

• длительной терапии глюкокортикоидами.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

У детей концентрация остеокальцина физиологически повышена (вследствие быстрого роста), у взрослых зависит от возраста и пола.

Паратиреоидный гормон (паратгормон)

ПТГ секретируется паратиреоидными железами. Наряду с витамином D и остео-кальцином, ПТГ осуществляет мобилизацию кальция и фосфатов из костной ткани и повышает захват кальция в тонком кишечнике и экскрецию фосфатов почками. Постоянство уровня кальция в крови обеспечивается взаимодействием ПТГ и каль-цитонина.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

15-65 пг/мл.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение:

• ПГПТ;

• синдром эктопической секреции ПТГ (рак почки или бронхов);

• вторичный гиперпаратиреоз (хронические заболевания почек);

• дефицит витамина D;

• травма спинного мозга;

• семейный МРЩЖ. Снижение:

• гипопаратиреоз после тиреоидэктомии;

• саркоидоз;

• гиперкальциемия (при отсутствии почечной недостаточности и гиперпара-тиреоза);

• гипертиреоз.

Фактор, влияющий на определение, - прием глюкокортикоидов и фосфатов.

Прогестерон

Прогестерон - стероид, синтезируемый яичниками, корой надпочечников, желтым телом и плацентой.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Мужчины:

◊ 0,2-5,0 нмоль/л.

• Женщины:

◊ фолликулярная фаза - 0,4-5,4 нмоль/л;

◊ перед овуляцией - 1,23-18,7 нмоль/л;

◊ лютеиновая фаза - 3,3-71,2 нмоль/л;

◊ беременность (4-12 нед) - 35,5-137 нмоль/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания прогестерона отмечают при:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• врожденной гиперплазии надпочечников;

• липидоклеточной опухоли яичников;

• пузырном заносе;

• хорионэпителиоме;

• беременности (физиологическое повышение). Снижение содержания прогестерона отмечают при:

• угрозе выкидыша;

• синдроме галактореи - аменореи.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• Прием ампициллина.

• Использование пероральных контрацептивов.

Пролактин

Пролактин - белковый гормон передней доли гипофиза, играющий основную роль в поддержании лактации и участвующий в регуляции репродуктивной функции. В общем кровотоке пролактин присутствует в виде биологически и иммуно-логически активной мономерной формы («малая» форма, около 80%), биологически неактивной димерной формы («большая» форма, 5-20%) и тетрамерной формы («очень большая» форма, 0,5-5%).

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Мужчины - 98-456 мЕд/л.

• Женщины - 127-637 мЕд/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания пролактина отмечают при:

• первичных заболеваниях гипоталамуса и гипофиза: ◊ краниофарингиоме;

◊ саркоидозе и других гранулематозах; ◊ идиопатической гиперпролактинемии; ◊ микро- и макроаденомах гипофиза;

• аменорее и/или галакторее;

• первичном гипотиреозе;

• нервной анорексии;

• поликистозе яичников;

• эктопической продукции;

• физиологической гиперпролактинемии при беременности.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Повышение концентрации пролактина в сыворотке вызывают:

• некоторые фармацевтические средства [например, дибензодиазепины, диэти-ламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (этацизин•)];

• тиреотропин-рилизинг-гормон;

• эстрогены;

• пероральные контрацептивы.

Выделение пролактина подавляют производные допамина, L-допы и эрготами-

на.

Пролактин биологически активный

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

74-390 мЕд/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Диагностическое значение подобно диагностическому значению общего про-лактина.

Активность ренина

ПОДГОТОВКА АНАЛИЗА

Пробы крови берут в пробирку с этилендиаминтетраацетатом натрия, после чего пробирку с кровью немедленно помещают на лед. Центрифугируют при +4 °С. Гемолизированные или гиперлипемические образцы не используют.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Диета с нормальным содержание натрия: ◊ 0,2-2,8 нг/(мл×ч) (покой);

◊ 1,5-5,7 нг/(мл×ч) (движение).

• Диета с низким содержанием натрия: ◊ 2,2-4,4 нг/(мл×ч) (покой);

◊ 4,0-8,1 нг/(мл×ч) (движение).

https://t.me/medicina_free

• Отдых: 3,2±1,1 нг/(мл×ч); движение: 9,9±4,3 нг/(мл×ч).

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение активности ренина отмечают при:

• вторичном гиперальдостеронизме:

◊ злокачественной гипертонии; ◊ поражениях почек; ◊ ренин-секретирующих опухолях;

◊ гипертензии, связанной с приемом пероральных контрацептивов;

• циррозе печени;

• гепатите;

• нефрозе;

• застойной сердечной недостаточности;

• гипокалиемии;

• недостаточности коры надпочечников;

• алиментарном истощении запасов натрия.

Снижение активности ренина отмечают при:

• поражении коры надпочечников: ◊ ПГА;

◊ двусторонней гиперплазии коры надпочечников;

◊ раке надпочечников с избыточной продукцией минералокортикоидов;

• синдроме Лиддла;

• применении корня солодки или минералокортикоидов;

• гиперкалиемии.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• В сторону повышения результатов анализа: ◊ хлорталидон;

◊ этакриновая кислота;

◊ эстрогены;

◊ фуросемид;

◊ спиронолактон;

◊ тиазидные диуретики;

◊ пероральные контрацептивы.

• В сторону снижения результатов анализа: ◊ ангиотензинамид;

◊ клонидин; ◊ дезоксикортон; ◊ введение калия; ◊ β-адреноблокаторы.

Ренин (прямой)

Ренин - протеолитический фермент, один из компонентов ренин-ангиотензиновой системы организма, регулирующей давление крови и водно-солевой обмен. Под действием ренина ангиотензиноген превращается в ангио-тензин I, который далее под действием ангиотензинпревращающего фермента переходит в ангиотензин II; последний способствует синтезу и высвобождению альдостерона.

Активная форма ренина образуется в юктагломерулярных клетках почек из проренина; его образование стимулируется при снижении кровотока в почечных артериях и гипонатриемии.

ПОДГОТОВКА АНАЛИЗА

Пробы крови берут в пробирку с этилендиаминтетраацетатом. Пробирку не охлаждать!

РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

• Взятие крови сидя: 4,4-46,1 мкМЕд/мл.

• Взятие крови лежа: 2,8-39,9 мкМЕд/мл.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение:

• злокачественная или тяжелая гипертония;

• одностороннее поражение почки с тяжелой или злокачественной гипертонией;

• паренхиматозные поражения почек;

• ренин-секретирующие опухоли;

• феохромоцитома;

• цирроз печени, гепатит;

• гипокалиемия различного генеза;

https://t.me/medicina_free

• беременность;

• низкосолевая диета. Понижение:

• первичный альдостеронизм, вызванный аденомой надпочечника;

• двухсторонняя гиперплазия коры надпочечников;

• альдостеронизм с подавлением глюкокортикоидов;

• рак надпочечников с избытком минералокортикоидов;

• дефект ферментов надпочечников с избыточной секрецией других минера-локортикоидов;

• синдром Лиддла;

• эссенциальная гипертония при низкой активности ренина;

• гиперкалиемия.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• β-Адренергические блокаторы.

• Ацетилсалициловая кислота (аспирин•).

• Индометацин.

• Мочегонные препараты.

• Метилдопа.

• Пероральные контрацептивы.

• Эстрогены.

• Лакрица.

• Корень солодки.

• Минералокортикоиды.

Белок, связывающий половые стероиды (секс-стероид-связывающий глобулин)

БСПС - транспортный белок для тестостерона и эстрадиола. С18-и С19-стероиды, несущие 17α-гидроксильную группу, связываются данным белком достаточно хорошо, в то время как андрогены с 17-кетогруппой (такие как ДГЭА и андростендион) с БСПС практически не связываются. БСПС обладает высокой аффинностью к дигидротестостерону, средней аффинностью к тестостерону и низкой аффинностью к эстрону, ДГЭА, андростендиону и эстриолу.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Мужчины:

◊ 14,5-65,4 нмоль/л.

• Женщины:

◊ 26,1-110,0 нмоль/л - репродуктивный возраст, фолликулярная фаза; ◊ 14,1-68,9 нмоль/л - менопауза.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания БСПС отмечают при:

• гипертиреозе;

• циррозе печени;

• гипогонадизме (у мужчин);

• гинекомастии (у мужчин);

• дефиците андрогенов;

• нервной анорексии (у женщин);

• эстрогенизации, в том числе терапии контрацептивами и ЗГТ эстрогенами;

• беременности.

Снижение содержания БСПС отмечают при:

• гирсутизме (у женщин);

• акне (у женщин);

• вирилизации (у женщин);

• поликистозе яичников (у женщин);

• ожирении;

• гипотиреозе;

• акромегалии;

• гиперкортицизме;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• гиперпролактинемии;

• андроген-секретирущих опухолях;

• приеме глюкокортикоидов и гормона роста;

• менопаузе.

Соматотропный гормон

СТГ - пептид, выделяемый клетками передней доли гипофиза. Основная функция СТГ - стимуляция роста и развития организма.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• 0-10 нг/мл.

• 0-17 мЕд/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания СТГ отмечают при:

• гигантизме;

• акромегалии;

• эктопической продукции СТГ (опухолях желудка, легких);

• нарушении питания;

• почечной недостаточности;

• стрессе;

• физической нагрузке;

• голодании.

Снижение содержания СТГ отмечают при:

• гипофизарной карликовости;

• гипопитуитаризме;

• гиперкортицизме.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• Амфетамины.

• Аргинина глутамат.

• Бромокриптин.

• Кортикотропин.

• Эстрогены.

• Глюкагон.

• Препараты инсулина.

• Леводопа.

• Витамин PP.

• Вазопрессин/окситоцин.

• Пероральные контрацептивы.

• Глюкокортикоиды.

• Декстроза.

С-пептид

С-пептид - один из продуктов биосинтеза инсулина, образующийся при протео-литическом расщеплении молекулы предшественника инсулина - проинсулина.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

0,37-1,47 пмоль/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания С-пептида наблюдают при инсулиноме; снижение - при искусственной гипогликемии.

С-концевой телопептид (β-CrossLab)

С-концевой телопептид (β-CrossLabs) - продукт деградации коллагена I типа. Содержание С-концевого телопептида определяют для оценки индивидуальных показателей резорбции костной ткани.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

Секреция С-концевого телопептида носит суточный ритм с максимальным содержанием утром:

• 0,01-0,6 нг/мл (репродуктивный возраст);

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• 0,4-0,8 нг/мл (мужчины старше 70 лет);

• 0,5-1,0 нг/мл (женщины в период менопаузы).

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания С-концевого телопептида наблюдают при:

• повышенной резорбции костной ткани;

• гиперпаратиреозе.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• Желтуха.

• Липидимия (завышение).

• Гемолиз (уменьшение).

Тестостерон

Тестостерон - основной андроген, отвечающий за развитие вторичный половых признаков у мужчин. Тестостерон поддерживает сперматогенез, обладает анаболическим эффектом, действуя в основном на рост и развитие костей и мышц, стимулирует эритропоэз.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• 11,0-33,5 нмоль/л - для мужчин.

• 0,2-2,7 нмоль/л - для женщин.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания тестостерона отмечают при:

• ППС;

• некоторых опухолях коры надпочечников;

• заболеваниях трофобласта при беременности;

• синдроме поликистоза яичников;

• идиопатическом гирсутизме;

• вирилизирующих опухолях яичников. Снижение содержания тестостерона отмечают при:

• синдроме Дауна;

• уремии;

• печеночной недостаточности;

• синдроме Клайнфельтера;

• крипторхизме;

• первичном и вторичном гипогонадизме;

• синдроме Каллманна.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• В сторону повышения концентрации гормона: ◊ барбитураты;

◊ кломифен; ◊ эстрогены;

◊ гонадотропины (у мужчин); ◊ пероральные контрацептивы.

• В сторону снижения концентрации гормона: ◊ андрогены;

◊ дексаметазон;

◊ дигоксин (у мужчин);

◊ этанол (у мужчин, страдающих алкоголизмом); ◊ фенотиазины; ◊ спиронолактон.

Тиреоглобулин

Тиреоглобулин - гликопротеин, в больших количествах синтезируемый тирео-цитами и депонируемый в коллоиде тиреоидных фолликулов. ТТГ, дефицит йода в щитовидной железе и наличие тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов стимулируют продукцию тиреоглобулина. Тиреоглобулин играет решающую роль в синтезе (йодировании) тиреоидных гормонов - трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4).

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

1,4-74,0 нг/мл.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания тиреоглобулина отмечают при:

• опухолях щитовидной железы;

• подостром тиреоидите;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• аденоме щитовидной железы;

• метастазах РЩЖ;

• эндемическом зобе;

• недостатке йода;

• многоузловом токсическом зобе;

• после лечения радиоактивным йодом.

Снижение содержания тиреоглобулина отмечают при гипофункции щитовидной железы.

Фактор, влияющий на определение, - присутствие в крови больших количеств антител к тиреоглобулину.

При успешной тиреоэктомии тиреоглобулин в крови отсутствует.

Тиреотропный гормон

ТТГ - гормон передней доли гипофиза, регулирующий секрецию T_4 и T_3 щитовидной железой.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

0,25-3,5 мЕд/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания ТТГ отмечают при:

• первичном гипотиреозе;

• тиреоидите Хасимото;

• эктопической секреции ТТГ (опухолях легкого и молочной железы);

• подостром тиреоидите.

Снижение содержания ТТГ отмечают при:

• вторичном гипотиреозе;

• гипертиреозе.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• В сторону повышения концентрации ТТГ:

◊ литий; ◊ калия йодид; ◊ метоклопрамид; ◊ фенобарбитал.

• В сторону снижения концентрации ТТГ:

◊ ацетилсалициловая кислота; ◊ глюкокортикоиды; ◊ гепарин натрия; ◊ допамин; ◊ сульфаниламиды.

Тироксин общий

T_4 - основной продукт секреции щитовидной железы; существенный компонент регуляции в системе «гипоталамус - гипофиз - щитовидная железа». Гормон обладает анаболическим эффектом. T_4 образуется в щитовидной железе: этот гормон - продукт реакции связывания двух молекул 3,5-дийодтирозина.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Новорожденные до 1 мес - 116-232 нмоль/л.

• Дети до 5 лет - 90-194 нмоль/л.

• Дети до 10 лет - 83-172 нмоль/л.

• Дети старше 10 лет и взрослые - 65-155 нмоль/л.

• Старше 60 лет - 65-135 нмоль/л.

• Беременные (последние 5 мес) - 79-227 нмоль/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания T_4 обнаруживают при:

• гипертиреозе;

• повышении уровня тироксинсвязывающего глобулина (беременность, генетические нарушения);

• остром тиреоидите;

• гепатите;

• ожирении.

Снижение содержания T_4 обнаруживают при:

• гипотиреозе;

• пониженном уровне тироксинсвязывающего глобулина (генетические нарушения, нефротический синдром, хронические заболевания печени, потеря белка);

• пангипопитуитаризме;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• физических нагрузках.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• Повышение результатов анализа может быть обусловлено действием: ◊ эстрогенов;

◊ героина;

◊ пероральных контрацептивов; ◊ тиреоидных препаратов.

• Снижение результатов анализа может быть обусловлено действием: ◊ аминосалициловой кислоты;

◊ андрогенов; ◊ кобальта; ◊ лития;

◊ глюкокортикоидов; ◊ кортикотропина; ◊ даназола; ◊ митотана;

◊ феноксиметилпенициллина;

◊ фенотиазинов;

◊ фенилбутазона;

◊ фенитоина;

◊ калия йодида;

◊ резерпина;

◊ сульфаниламидов;

◊ T_3;

◊ вальпроевой кислоты.

Тироксин свободный

Свободный T_4 - фракция гормона щитовидной железы T_4, не связанная с белками крови.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

10,0-20,0 пмоль/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания свободного T_4 обнаруживают при:

• гипертиреозе;

• гипотиреозе, леченном тироксином;

• остром тиреоидите;

• беременности;

• гепатите.

Снижение содержания свободного T_4 обнаруживают при:

• гипотиреозе;

• гипотиреозе, леченном T_3;

• повышенной потере белка;

• дефиците йода;

• физической нагрузке;

• приеме кортикостероидов.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• В сторону повышения концентрации свободного T_4: ◊ амфетамины;

◊ амиодарон;

◊ гепарин натрия.

• В сторону снижения концентрации свободного T_4: ◊ глюкокортикоиды;

◊ сульфаниламиды;

◊ йодсодержащие препараты;

◊ фенитоин;

◊ фенобарбитал;

◊ колестирамин;

◊ соевая мука;

◊ допамин;

◊ лития карбонат.

Трийодтиронин общий

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

T_3 - основной гормон, контролирующий действие тиреоидных гормонов на различные органы-мишени. T_3 (3,3',5-трийодотиронин) образуется главным образом вне щитовидной железы, в основном в печени, путем энзиматического 5'-дейодинирования T_4. Соответственно концентрация T_3 в сыворотке в большей степени отражает функциональное состояние периферической ткани, чем секреторную функцию щитовидной железы.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Новорожденные - 1,16-4,00 нмоль/л.

• Дети до 5 лет - 1,54-4,00 нмоль/л.

• Дети 5-10 лет - 1,39-3,70 нмоль/л.

• Дети 10-15 лет - 1,23-3,23 нмоль/л.

• Взрослые - 1,17-2,18 нмоль/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания общего T_3 отмечают при:

• гипертиреозе;

• T_3-токсикозе;

• леченом гипертиреозе;

• ранней недостаточности функции щитовидной железы;

• зобе при дефиците йода;

• состояниях с повышенным уровнем тироксинсвязывающего глобулина (беременность, генетические нарушения).

Снижение содержания общего T_3 отмечают при:

• гипотиреозе;

• острых и подострых заболеваниях;

• состояниях со сниженным уровнем тироксинсвязывающего глобулина (генетические нарушения, нефротический синдром, хронические заболевания печени, потеря белка).

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• В сторону повышения результатов анализа:

◊ эстрогены; ◊ героин;

◊ пероральные контрацептивы.

• В сторону снижения результатов анализа:

◊ андрогены;

◊ даназол;

◊ дексаметазон;

◊ пропранолол (при гипертиреозе); ◊ производные кумарина; ◊ салицилаты.

Трийодтиронин свободный

Фракция гормона щитовидной железы T_3, не связанная с белками крови.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

2,6-5,7 пмоль/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания T_3 обнаруживают при:

• гипертиреозе;

• гипотиреозе, леченном тироксином. Снижение содержания T_3 обнаруживают при:

• гипотиреозе;

• гипотиреозе, леченном T_3.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• Повышение результатов анализа может быть обусловлено действием:

◊ ацетилсалициловой кислоты; ◊ фуросемида;

◊ натрия пара-аминосалицилат; ◊ амфетаминов; ◊ амиодарона; ◊ гепарина натрия.

• Снижение результатов анализа может быть обусловлено действием: ◊ глюкокортикоидов;

◊ сульфаниламидов; ◊ йодосодержащих препаратов;

◊ фенитоина; ◊ фенобарбитала; ◊ соевой муки.

Фолликулостимулирующий гормон

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) - гормон передней доли гипофиза, регулирующий и стимулирующий рост и функционирование гонад (яичников и яичек). ФСГ и ЛГ выделяются в пульсирующем ритме гонадотропными клетками аденогипофиза. Совместно с ЛГ ФСГ стимулирует рост и созревание фолликула

в яичниках и биосинтез эстрогенов в фолликулах. У мужчин ФСГ индуцирует развитие сперматозоидов.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Женщины:

◊ фолликулярная фаза - 2,0-11,6 МЕ/л; ◊ лютеиновая фаза - 1,4-9,6 МЕ/л.

• Мужчины:

◊ 1,6-9,7 МЕ/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания ФСГ отмечают при:

• первичном гипогонадизме;

• агенезии яичников или яичек;

• синдроме Клайнфельтера;

• синдроме Тернера;

• кастрации;

• менопаузе.

Снижение содержания ФСГ отмечают при:

• гипофункции гипоталамуса;

• вторичном гипогонадизме;

• невротической анорексии;

• эстрогенили андрогенпродуцирующих опухолях;

• серповидноклеточной анемии;

• гемохроматозе.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• Прием пероральных контрацептивов.

• Прием фенотиазинов.

• Высокие дозы эстрогенов.

Эстрадиол

Эстрадиол секретируется в основном в яичниках, небольшое количество гормона вырабатывается тестикулами и корой надпочечников. Эстрадиол отвечает за развитие вторичных женских половых признаков; совместно с прогестинами контролирует все важные женские репродуктивные процессы. Во время беременности большое количество эстрогенов синтезируется плацентой.

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

• Женщины:

◊ фолликулярная фаза - 97,5-592 пмоль/л; ◊ преовуляторный пик - 685-1404 пмоль/л; ◊ лютеиновая фаза - 120-738 пмоль/л; ◊ менонауза - 14,9-258 пмоль/л.

• Мужчины:

◊ 19,7-242 пмоль/л.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Повышение содержания эстрадиола вызывают:

• фолликулярные кисты яичников;

• гранулезоклеточные опухоли яичников;

• внеяичниковые эстрогенсекретирующие опухоли;

• ХГЧ-секретирующие опухоли;

• гинекомастия;

• цирроз печени (хорионкарцинома, пузырный занос);

• ожирение;

• феминизация у детей.

Снижение содержания эстрадиола вызывают:

• менопауза;

• дефицит гонадотропинов при заболеваниях гипоталамуса и гипофиза;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• синдром Тернера.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ

• В сторону повышения результатов анализа: ◊ прием кломифена.

• В сторону снижения результатов анализа: ◊ прием пероральных контрацептивов.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

Репина Е.А.

ОБОСНОВАНИЕ

К настоящему времени накоплены убедительные данные в пользу того, что эндокринная и иммунная системы находятся в тесном взаимодействии и, наряду с нервной, являются основными интегрирующими системами организма.

Целью клинической иммунологии является диагностика первичных и вторичных иммунодефицитных состояний, которые обусловлены рядом синдромов. Выделяют четыре основных иммунопатологических синдрома: аутоиммунный, инфекционный, лимфопролиферативный и аллергический.

Аутоиммунный синдром

Аутоиммунный синдром занимает особое место в эндокринологической клинике в связи с тем, что практически все железы внутренней секреции могут вовлекаться в аутоиммунный процесс, который, как правило, имеет полиорганный характер. Аутоиммунная природа эндокринной патологии выявляется у больных, страдающих болезнью Грейвса, первичной хронической недостаточностью коры надпочечников (болезнь Аддисона), СД 1-го типа и гипогонадизмом аутоиммунной этиологии.

В основе развития аутоиммунных полигландулярных (полиэндокринных) синдромов (АПС), по-видимому, лежат единые иммунные механизмы, которые реализуются у генетически предрасположенных лиц под воздействием ряда провоцирующих факторов.

Из всех вариантов сочетаний аутоиммунных заболеваний наиболее часто встречается сочетание аутоиммунного СД и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. До 50% больных аутоиммунным СД имеют положительные титры антител к ткани щитовидной железы, из них примерно у 50% отмечаются клинические проявления аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Такое глубокое взаимопроникновение одной патологии в другую, с одной стороны, существенно затрудняет изучение патогенетических механизмов развития каждого из компонентов синдрома, а с другой стороны, делает эту модель поистине уникальной в плане перспектив изучения общих иммунопатологических механизмов.

В зависимости от задач иммунодиагностики все иммунологические показатели можно разделить на две группы: диагностические и прогностические.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Определение специфических аутоантител, их концентрации и длительности циркуляции

Определение специфических аутоантител к основным антигенам, специфичным в отношении аутоиммунных эндокринных и других заболеваний.

• **К ткани щитовидной железы.** В сыворотке крови определяют аутоантите-ла к тиреоглобулину, к тиреоидной пероксидазе (микросомальному ферменту) и рецептору ТТГ.

◊ Аутоантитела к тиреоглобулину (в норме менее 100 мЕд/мл) и тиреоид-ной пероксидазе (в норме менее 30 мЕд/мл) определяют при аутоиммунном гипертиреозе и аутоиммунном тиреоидите (АИТ). ◊ Определение аутоантител к рецептору ТТГ проводят с использованием наборов первого поколения (сорбирован свиной рецептор ТТГ) и второго поколения (на подложке нанесен человеческий рекомбинантный рецептор ТТГ; в норме менее 2 МЕ/л). Исследование выполняют для дифференциальной диагностики диффузного токсического зоба, тиреотоксической аденомы щитовидной железы, функциональной автономии щитовидной железы, АИТ.

• **К ткани поджелудочной железы.** Определяют аутоантитела к аутоанти-генам, характерным для поджелудочной железы: инсулину, β-клеткам поджелудочной железы, глутамат декарбоксилазе и тирозиновой фосфатазе. Для этого применяют готовые коммерческие наборы и тестируют количественное содержание антител в сыворотке крови. У здоровых лиц аутоантитела в сыворотке крови отсутствуют. Исследование также можно осуществить иммуногистохимическим методом.

• **К ткани надпочечников.** Считается, что 21-гидроксилаза является основным антигеном при изолированной аутоиммунной НН и АПС 2-го типа. В настоящее время нет единого мнения о том, какой именно антиген имеет основное значение при НН у пациентов с АПС 1-го типа, однако многие авторы рекомендуют проводить исследование антител к 21-гидроксилазе при данном синдроме с целью прогнозирования ее развития.

Выявление сенсибилизации Т-лимфоцитов к аутоантигенам

О функциональной активности Т- и В-лимфоцитов судят по реакции бластной трансформации с различными митогенами, в частности с фитогемагглютинином. Она характеризует способность лейкоцитов к трансформации и размножению под воздействием антигенов, аллергенов и митогенов. Пролиферативный ответ лимфоцитов на аллергены и антигены дает представление о выраженности специфической сенсибилизации организма. Методом определения реакции бластной трансформации является микроскопия. Нормы для реакции бластной трансформации с фитогемагглютинином - 50-70%. На результаты реакции влияют цито-статики, иммунодепрессанты и кортикостероиды - показатели угнетаются.

Наличие пролиферативного ответа лимфоцитов на определенный антиген дает представление о наличии и выраженности специфической сенсибилизации организма.

Функциональное состояние лимфоидных клеток оценивают также по профилю продуцируемых цитокинов. Перед определением цитокинов лимфоциты пациентов выделяют из периферической крови методом градиентного центрифугирования с использованием смеси фиколл-верографина с плотностью 1,077.

https://t.me/medicina_free

Клетки дважды отмывают фосфатно-солевым буфером с pH 7,2 и ресуспендиру-ют в бессывороточной среде RPMI 1640 («Панэко», Россия) с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки («Панэко», Россия), 20 мкг/мл гентамици-на, 2 мМ L-глутамина и 2 мМ HEPES. Суспензию лимфоцитов в концентрации 10^6 клеток на 1 мл среды культивируют в пластиковых 24-луночных планшетах (Nunc, Дания) в течение 18-20 ч в CO_2-инкубаторе. Культивирование лимфоцитов может проводиться без добавок, с митогенами и антигенами. По окончании культивирования плашки центрифугируют, супернатанты каждого образца собирают в разные микропробирки и замораживают при -70 °С до момента исследования в них уровня продукции цитокинов. Продукцию цитокинов оценивают методом проточной флюориметрии на двулучевом лазерном автоматическом анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США).

Уровень воспалительной активности в шоковом органе оценивают по уровню продукции провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-альфа сенсибилизированными специфическими аутоантигенами Т-лимфоцитами.

Исследование иммунных комплексов в биоптатах шоковых органов

- Метод иммуногистохимии.
- Исследование системы рецепторов врожденного иммунитета - Толл-рецепторов.

Толл-рецепторы представляют собой семейство распознающих рецепторов, которые играют важную роль в системе врожденного иммунитета путем активации провоспалительных сигнальных путей в ответ на внедрение патогенных микроорганизмов. Их активация приводит в дальнейшем к активации клеток врожденной иммунной системы: макрофагов, дендритных клеток, тучных клеток, моноцитов, нейтрофилов, и индукции провоспалительных и противовоспалительных белков, белков острой фазы, костимулирующих молекул. Эти рецепторы участвуют также в формировании специфического иммунного ответа, влияя на механизмы «иммунологической памяти». Кроме того, они играют важную роль в регуляции гемопо-эза, влияют на дифференцировку миелоидных стволовых клеток, пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активируют апоптоз.

Для оценки Толл-рецепторов проводят цитометрический анализ с использованием компьютерных программ. Определяют процент флуоресцирующих клеток и логарифмический показатель интенсивности флуоресценции.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов

Определяют в сыворотке периферической крови уровень основных классов иммуноглобулинов (IgM, IgG и IgA) с помощью иммуноферментного анализа либо методом иммунодиффузии.

Исследование показателей Т-клеточного звена иммунитета и субпопуляций В-клеток

- **Определение субпопуляций лимфоидных клеток.** С этой целью проводят оценку основных субпопуляций лимфоидных клеток периферической крови: Т-лимфоцитов, NK-клеток и В-лимфоцитов (табл. 2.2). Для проведения иммунофенотипирования периферическую кровь инкубируют с моноклo-нальными антителами к соответствующему дифференцировочному антигену, после чего к ним добавляют лизирующий раствор для разрушения эритроцитов. Клетки фиксируют и анализируют на лазерном проточном цитометре или с помощью флуоресцентного микроскопа.

Таблица 2.2. Нормальные показатели стандартной иммунограммы для взрослых

Показатель	Норма, %	Норма, кл/мкл
CD3 Т-лимфоциты	72±7	1000-1800
CD4 Т-хелперы, индукторы	39±5	600-1100
CD8 Т-киллеры, супрессоры	23±5	400-800
Иммунорегуляторный коэффициент (CD4/CD8)	1,0-2,0	
CD16 NK-клетки	12±6	200-400
CD20 В-лимфоциты	9±6	100-300

Т-лимфоциты. Т-лимфоциты подразделяются на цитотоксические Т-лимфоциты, или Т-киллеры, и Т-хелперы. В настоящее время показано наличие двух типов Т-хелперов: Т-хелперы-1 и -2, активация которых определяет характер иммунного ответа. Т-хелперы-1, с одной стороны, выступают в качестве основного фактора защиты при инфекциях с внутриклеточной локализацией возбудителя и ряде опухолей, с другой стороны, играют ведущую роль в развитии аутоиммунного воспаления. Т-хелперы-1 отвечают за гуморальное звено иммунитета и играют протективную роль при гельминтозах, а также ограничивают тканевые повреждения, вызванные Т-хелперами-1 и макрофагами. Кроме того, данный вид клеток отвечает за формирование атопических реакций. Определяют процентное содержание и абсолютное количество основных популяций лимфоцитов: CD3 общий Т-клеточный маркер, CD4 Т-хелперные клетки, CD8 Т-супрессоры.

Естественные киллеры. Эти клетки относятся к представителям Т-лимфо-цитарной линии дифференцировки. Они играют важную роль в механизмах противоопухолевого и противовирусного иммунитета, а также при инфицировании бактериями, локализующимися внутриклеточно. Этот вид клеток оказывает регуляторное влияние на иммунокомпетентные клетки других популяций и их гемопоэтических предшественников. В CD-классификации они известны как CD16- и CD56-маркеры.

В-лимфоциты. Для оценки В-клеточной системы иммунитета определяют процентное содержание и абсолютное количество CD19- или CD20-лимфоцитов.

Для оценки функционального состояния клеточного звена иммунной системы определяют наличие маркеров активации лимфоидных клеток [CD38, CD25, лейкоцитарный антиген человека *(human leukocyte antigen* - HLA) DR молекулы]; уровень В1-лимфоидных клеток, которые являются продуцентами аутоантител ($CD5^+/CD19^+$), характерных для аутоиммунных процессов (табл. 2.3). Следует подчеркнуть, что данные показатели не оценивают без показателей стандартной иммунограммы.

Таблица 2.3. Нормальные показатели расширенной иммунограммы для взрослых, адаптированные к аутоиммунному синдрому в эндокринологической клинике

Показатель	Норма, %	Норма, кл/мкл
CD3 Т-лимфоциты	72±7	1000-1800
CD4 Т-хелперы, индукторы	39±5	600-1100

https://t.me/medicina_free

CD8 Т-киллеры, супрессоры	23±5	400-800
CD16 NK-клетки	12±6	200-400
CD56 NK-клетки, часть Т-лимфоциты	14±5	220-380
CD20 В-лимфоциты	9±6	100-300
CD23 активированные В-лимфоциты	3±3	200-400
CD38 В-лимфоциты, активированные лимфоциты	23±6	400-800

Окончание табл. 2.3

Показатель	Норма, %	Норма, кл/мкл
DR В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты, моноциты	14±7	220-400
CD25 - рецептор интерлейкина-2	0±2	
$CD5^+$/$CD19^+$ активированные B_1-лимфоциты	0	

Оценка фагоцитоза

Фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови оценивают по степени поглощения различных частиц. Интенсивность фагоцитоза анализируют с помощью проточной цитометрии или микроскопическими методами.

Фагоцитарную активность клеток крови опрелеляют по степени фагоцитоза *Staphylococcus aureus* в цельной крови в процентах. В норме для нейтрофилов этот показатель составляет 70-95%, для моноцитов - 70-90%.

Показатели иммунологического анализа крови (общие сведения)

Оценка состояния иммунной системы начинается со сбора анамнеза конкретного пациента, интерпретации показателей лейкоцитарной формулы клинического анализа крови и, наконец, количественной и функциональной оценки иммунологических показателей.

Для комплексной оценки состояния иммунной системы исследуют количественные и функциональные показатели врожденного и адаптивного иммунитета. К показателям врожденного иммунитета относятся показатели системы фагоцитоза, а также показатели системы рецепторов врожденного иммунитета, в частности Толл-рецепторов. Система адаптивного или приобретенного иммунитета является филогенетически более поздней и в связи с этим более специализированной по сравнению с системой врожденных иммунных реакций и включает клеточное и гуморальное звенья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галактионов В.Г. Иммунология. - М.: Издательский центр «Академия», 2004.

2. Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. - СПб.: Symposium, 2004. - 159 с.

3. Зарецкая Ю.М., Хамаганова Е.Г., Губарев М.И. Иммунология и иммуногенетика человека. Серия «Карманная энциклопедия лабораторно-клинической диагностики» / Под общей ред. проф. Г.И. Козинца. - М., 2002.

4. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

5. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / Под ред. И.Д. Столярова. - СПб.: Сотис, 1999.

6. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. - 536 с.

7. Певницкий Л.А. Русско-английский толковый словарь по иммунологии. - М.:

Мир, 2005.

8. Потемкина Е.Е., Позднякова Р.З., Манукян Л.М. Пособие по лабораторной клинической иммунологии с курсом практических занятий. - М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 2003.

9. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов - М., 2001.

10. Репина Е.А., Степанова Е.Н., Шестакова М.В., Дедов И.И. Способ диагностики аутоиммунных вариантов сахарного диабета. Патент на изобретение RUS 2504783

26.12.2012.

11. Ройт А., Бростофф Д., Мейл Д. Иммунология. - М.: Мир, 2000.

12. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. I-II серия учебных пособий. - СПб.: Наука, 2000.

13. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. - М.: Медицина,

2000.

14. Ярилин А.А. Основы иммунологии. - М., 1999.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЫ

Гурова О.Ю.

Ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона

СИНОНИМЫ

Ранее использовался малый дексаметазоновый тест (тест Лиддла). Ночной подавляющий тест является «укороченным» вариантом малого дексаметазонового теста и наиболее широко используется в настоящее время.

ОБОСНОВАНИЕ

Тест наиболее информативен при диагностике гиперкортицизма. **ЦЕЛЬ**

https://t.me/medicina_free

Выявить эндогенную избыточную продукцию кортизола надпочечниками. **ПОКАЗАНИЯ**

Показаниями для проведения данной пробы служит клиническая симптоматика, «подозрительная» на наличие гиперкортицизма.

ПОДГОТОВКА

Предварительная подготовка не требуется. Возможно амбулаторное проведение теста при уверенности в том, что пациент примет таблетки вовремя. При приеме барбитуратов, противосудорожных препаратов или рифампицина за сутки до проведения пробы их по возможности отменяют. Также необходимо прекратить прием комбинированных КОК за 6 нед до проведения теста, поскольку эстрогены, входящие в их состав, повышают уровень кортизолсвязывающего глобулина крови, и результат может оказаться ложноположительным.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

• Первый день - в 23:00 пациент принимает 1 мг (2 таблетки) дексаметазона внутрь.

• Второй день - в 08:00 производится забор крови для определения содержания кортизола.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

У здоровых пациентов и при состояниях, не сопровождающихся эндогенным гиперкортицизмом, после назначения дексаметазона (центрального блокатора секреции АКТГ) содержание кортизола в крови снижается до ≤50 нмоль/л (положительная проба). При болезни (синдроме) Кушинга достоверного снижения содержания кортизола в крови не происходит (отрицательная проба). При тяжелых соматических заболеваниях, а также хронической почечной недостаточности возможен ложноотрицательный результат в связи со снижением концентрации кортизолсвязывающего глобулина или альбумина, что приводит к снижению уровня общего кортизола в сыворотке крови.

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Чувствительность теста составляет 95%. Специфичность 80%.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Исследование уровня свободного кортизола в слюне в вечернее время, двукратное определение

Чувствительность - 92-100%, специфичность - 93-100%.

В норме уровни кортизола в слюне в 23-24 ч не превышают 145 нг/дл (4 нмоль/л) при использовании твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) или масс-спектрометрии.

Влияние на результаты теста могут оказывать препараты лакрицы, жевательный табак, курение сигарет, использование кремов или гелей для полости рта с глюко-кортикостероидами, а также стресс.

Определение содержания свободного кортизола в суточной моче (двукратное определение)

Тест имеет высокую чувствительность (95%), но низкую специфичность.

Правила сбора суточной мочи: первая порция мочи после сна не собирается, а собираются все последующие, включая утреннюю порцию второго дня. Посуду для сбора мочи необходимо держать в холодильнике, но не замораживать.

К ложноположительным результатам могут приводить избыточный прием жидкости (более 5 л в сутки), наличие СПКЯ, использование содержащих глю-кокортикостероиды препаратов, косметических средств, псевдокушингоидные состояния (при данных состояниях уровень свободного кортизола в суточной моче редко превышает референсные значения более чем в 4 раза). К ложному снижению содержания уровня кортизола в моче может приводить снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Марова Е.И. и др. Использование ультрачувствительного метода определения биологически активного свободного кортизола в слюне для оценки глюкокортикоидной функции коры надпочечников // Проблемы эндокринологии. - 2008. - № 3. - С. 27-35.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.: Медицина, 2000. - 630 с.

3. Марова Е.И., Арапова С.Д., Бельченко Л.В. Болезнь Иценко-Кушинга: метод. пособ. для врачей. - М., 2000.

4. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. и др. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний: метод. пособ. для врачей. - М., 2003. - С. 3-16.

5. Трошина Е. А, Бельцевич Д.Г. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма // Проблемы эндокринологии. - 2010. - № 2. - С. 53-61.

6. Kaye T.B., Crapo L. The Cushing Syndrome: An Update on Diagnostic Tests // Ann. Intern. Med. - 1990. - Vol. 112 (6). - P. 434-444.

7. Lavin N. Manual of Endocrinology and Metabolism. - Third Edition. - 2002. - 854 p.

8. Nieman L.K., Biller B.M. K., Findling J.W. et al. The Diagnosis of Cushing?s Syndrome. An Endocrine // Society Clin. Pract. Guideline J. Clin. Endocrinol. & Metabol. - 2008. -

Vol. 93 (5). - P. 1526-1540.

9. Raff H., Findling J.W. A Physiologic Approach to Diagnosis of the Cushing Syndrome

// Ann. Intern. Med. - 2003. - Vol. 138 (12). - P. 980-991.

10. Robinson St., Meeran K. Endocrinology Specialist Handbook. - Martin Dunitz, 2002. - 573 p.

11. Williams Textbook of Endocrinology. - Tenth Edition. - 2003. - 1927 p.

Дексаметазоновая проба большая

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

СИНОНИМЫ

Большой тест Лиддла.

ЦЕЛЬ

Дифференциальная диагностика между болезнью и синдромом Кушинга.

ПОКАЗАНИЯ

Наличие клинической симптоматики гиперкортицизма и убедительных лабораторных данных - повышенной суточной экскреции свободного кортизола с мочой и/или отрицательной малой дексаметазоновой пробе.

ПОДГОТОВКА

При приеме барбитуратов, противосудорожных препаратов или рифампицина за сутки до проведения пробы их по возможности отменяют.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Пробу проводят по следующему протоколу.

Первый день - в 08:00 у пациента берут кровь для определения исходного содержания кортизола, а в 23:00 пациент принимает 8 мг (16 таблеток) дексаме-тазона внутрь.

Второй день - в 08:00 у пациента производится повторный забор крови для определения содержания кортизола.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

При болезни Кушинга после приема больших доз дексаметазона, как правило, снижается концентрация кортизола в плазме крови на 50% и более от исходного (положительная проба). При эктопическом АКТГ-синдроме и эндогенном гипер-кортицизме надпочечникового генеза достоверного снижения содержания корти-зола не происходит (отрицательная проба).

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Чувствительность метода составляет 81-86%. Специфичность 67-69%. **ОСЛОЖНЕНИЯ**

Прием глюкокортикоидов в больших дозах при наличии у пациента эндогенной избыточной продукции кортизола может приводить к временному ухудшению состояния, подъему уровня глюкозы в крови, утяжелению психических расстройств, повышению АД.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Несмотря на невысокую чувствительность и специфичность данной пробы, ее использование широко распространено в связи с экономической доступностью дексаметазона и относительной надежностью. Тем не менее в настоящее время нет достаточно специфичных фармакологических тестов для дифференциальной диагностики болезни Кушинга и эктопического АКТГ-синдрома. Селективный забор крови из нижних каменистых синусов считается наиболее точным методом дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма. Его чувствительность составляет 96%, специфичность 100%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. - М.: Медицина,

2000. - 362 с.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.: Медицина,

2000. - 630 с.

3. Дедов И.И., Ситкин И.И., Белая Ж.Е. и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма // Проблемы эндокринологии. - 2009. - № 6. - С. 32-35.

4. Трошина Е. А, Бельцевич Д.Г. и др. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма // Проблемы эндокринологии. - 2010. - № 2. - С. 53-61.

5. Aron D.C., Raff H., Findling J.W. Effectiveness versus efficacy: The limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing?s syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1997. - Vol. 82. - P. 1780-1785.

6. Endocrinology and Metabolism. Editor-in-Chief: Aldo Pinchera. - McGraw-Hill International (UK) Ltd, 2001. - 811 p.

7. Invitti C., Pecori Giraldi F., De Martin M. et al. Diagnosis and management of Cushing?s syndrome: Results of an ItalianMulticenter study // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1999. -

Vol. 84. - P. 440-448.

8. Lavin N. Manual of Endocrinology and Metabolism. - Third Edition. - 2002. - 854 p.

9. Morris D.G., Grossman A.B., Nieman L.K. Cushing?s syndrome, 5th ed. //

Endocrinology. - 2006. - N 1. - P. 42.

Определение соотношения «альдостерон-ренин»

ЦЕЛЬ

В настоящее время альдостерон-рениновое соотношение (АРС) является самым надежным и доступным методом скрининга ПГА. Некоторые авторы спорят о надежности АРС как теста первичной диагностики ПГА в связи со множеством факторов, влияющих на данное соотношение, низкой воспроизводимостью, а также низкой специфичностью.

ПОДГОТОВКА

t.me/medicina_free

Пациентам должна быть рекомендована диета без ограничения соли (как минимум 5-6 г поваренной соли в день) в течение 3 дней перед забором крови. Перед проведением исследования у пациентов с гипокалиемией необходимо нормализовать уровень калия.

Для достоверной интерпретации результатов АРС рекомендована отмена спи-ронолактона, эплеренона, амилорида, триамтерена, тиазидных диуретиков, препаратов из корня лакрицы не менее чем за 4 нед, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов альдостерона, β-блокаторов, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ренина, центральных α-адреномиметиков, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) не менее чем за 2 нед. При невозможности полной отмены указанных гипотензивных препаратов целесообразен перевод пациента на препараты с минимальным влиянием на концентрацию альдостерона, активность ренина плазмы (АРП), т.е. недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, α-адреноблокаторы, вазодилататоры. Это возможно у пациентов с умеренной АГ, однако может стать угрозой для жизни при тяжелом течении АГ, поэтому ряд авторов допускают определение АРС на фоне приема различных гипотензивных препаратов при обязательном условии отмены спиронолактона (верошпирона•), эплеренона, амилорида за 6 нед до диагностических манипуляций.

МЕТОДИКА

Забор крови на АРП и альдостерон должен быть проведен в утренние часы, не позднее 2 ч после подъема с постели (с 08:00 до 10:00), перед забором крови пациент должен сидеть в течение 5-15 мин.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Существуют значительные вариации в диапазоне диагностических величин, связанные как с отсутствием стандартизации условий определения АРС, так и с использованием различных единиц измерения концентрации альдостеро-на, АРП. В разных исследованиях показатель АРС изменяется от 20 до 100. Однако большинство исследователей используют значение АРС в пределах 20-40. Согласно рекомендациям Clinical Practice Guidelines, диагностическим по наличию ПГА считают АРС 30 в традиционных единицах измерения (эквивалентно 830 при измерении альдостерона в международной системе единиц). Существует также ряд заболеваний и состояний, наличие которых у пациента может затруднить интерпретацию АРС (пожилой возраст, ХПН, беременность).

Очевидно, что повышенный уровень АРС едва ли может быть адекватным критерием в дифференциальной диагностике ПГА, обусловленного автономной секрецией альдостерона, и низкорениновой АГ, в связи с чем релевантность повышенного АРС остается сомнительной.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Не столько альтернативными, сколько подтвреждающими, являются четыре диагностических теста, которые проводятся после первичной диагностики ПГА на основании АРС. К указанным тестам относятся тест с внутривенной или пероральной натриевой нагрузкой, супрессивный тест с флудрокортизоном, тест с каптоприлом.

Проба с изотоническим раствором натрия хлорида Методика

Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии.

Положение лежа за 1 ч до начала утренней (08:00-09:30) 4-часовой внутривенной инфузии 2 л 0,9% натрия хлорида. Забор крови на альдостерон, АРП, корти-зол, калий проводится исходно и через 4 ч. Необходим мониторинг АД, пульса во время теста.

Интерпретаци

ПГА маловероятен при постинфузионной концентрации альдостерона менее 5 нг/дл. Диагноз ПГА высоковероятен при концентрации альдостерона более 10 нг/дл. «Серая зона» между 5 и 10 нг/дл.

Тест с каптоприлом Методика

Каптоприл назначается в дозе 25-50 мг перорально не ранее чем через час после утреннего подъема. Забор крови на АРП, альдостерон и кортизол проводится перед приемом препарата и через 1-2 ч, на протяжении которых пациент сидит.

Интерпретация

В норме каптоприл снижает концентрацию альдостерона более чем на 30% от исходного. При ПГА концентрация альдостерона сохраняется повышенной при низкой АРП. При идиопатическом гиперальдостеронизме (ИГА), в отличие от альдостеронпродуцирующей аденомы (АПА), может отмечаться некоторое снижение концентрации альдостерона.

СПИСОКЛИТЕРАТУРЫ

1. Рогаль Е., Бельцевич Д., Фадеев В. и др. Диагностика первичного гиперальдосте-ронизма // Проблемы эндокринологии. - 2010. - № 2. - С. 47-52.

2. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful //

RadioGraphics. - 2005. - Vol. 25 (suppl. 1). - P. 143-158.

3. Funder J.W., Carey R.M., Mantero F. et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. -

2015. - N 3.

4. Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y. et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients //

Arch.Int. Med. - 1981. - Vol. 141. - P. 1589-1593.

5. McKenna T. J., Sequeira S.J., Heffernan A. et al. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosteroneaxis, including primary hyperaldosteronism

// J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1991. - Vol. 73. - P. 952-957.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

6. Rossi G.P., Sacchetto A., Chiesura-Corona M. et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases // J. Clin.

Endocrinol. Metab. - 2001. - Vol. 86. - P. 1083-1090.

7. Schwartz G.L., Chapman A.B., Boerwinkle E. et al. Screening for primary aldosteronism: implications of an increased plasma aldosterone/renin ratio // Clin. Chem. - 2002. -

Vol. 48. - P. 1919-1923.

8. Stowasser M., Gordon R.D., Gunasekera T.G. et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after ?non-selective? screening of

hypertensive patients // J. Hypertens. - 2003. - Vol. 21. - P. 2149-2157.

Маршевая проба

СИНОНИМЫ

Ортостатическая проба.

ЦЕЛЬ

В настоящее время имеет лишь вспомогательное значение в дифференциальной диагностике между ИГА и синдромом Конна (солитарная АПА).

ПОКАЗАНИЯ

Наличие лабораторных признаков ПГА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Некомпенсированная гипокалиемия. **ПОДГОТОВКА**

Необходимо отменить прием ИАПФ, антагонистов ангиотензина II, НПВС, диуретиков и β-адреноблокаторов за 2-4 нед, спиронолактона за 6-8 нед. При подтвержденной гипокалиемии (концентрация калия в крови менее 3,5 мэкв/л) следует предварительно восполнить дефицит калия (диета, содержащая 200 мэкв/сут калия в течение 5 дней или введение пациенту 60-120 мэкв/сут раствора калия хлорида).

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

В 08:00 после ночного (как минимум в течение 3 ч) пребывания в горизонтальном положении у пациента берут кровь для определения концентрации альдосте-рона и АРП. Через 2-4 ч после вставания и нахождения пациента в вертикальном положении повторно берут кровь. Точность исследования повышается при одновременном определении концентрации свободного кортизола.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

В основе пробы лежит различная чувствительность коры надпочечников к стимулирующему действию ангиотензина II. Дело в том, что большинство случаев АПА (80%) являются ангиотензин II-нечувствительными, в то время как ИГА и редкие случаи АПА (20%) - ангиотензин II-чувствительными. Валидность маршевой пробы можно обсуждать лишь в случае сохраненного ритма секреции АКТГ, который оценивается по уровню кортизола в базальной точке и через 4 ч «ортостаза». Недостатки метода объяснены тем, что часть АПА чувствительна к ангиотензину II, а ряд больных с ИГА отвечают отсутствием реакции концентрации альдостерона при постуральном тесте.

Положительная проба

При наличии альдостеромы (синдрома Конна) концентрация АРП снижена исходно и не повышается после маршевой пробы. Что касается концентрации альдостерона, то после маршевой пробы его исходно повышенный уровень либо не изменяется (в 90% случаев), либо незначительно повышается (менее чем на 30% от исходных показателей), либо парадоксально снижается. Это указывает на то, что у больных с альдостеромой секреция ренина стойко подавлена, а концентрация альдостерона не зависит от реального положения тела. Параллельное снижение концентрации альдостерона и кортизола свидетельствует о наличии их циркадной секреции, зависимой от ритмической секреции АКТГ, что также характерно для альдостеронпродуцирующей аденомы, поскольку она происходит из пучковой зоны коры надпочечников.

Отрицательная проба

Для ИГА, когда чувствительность альдостеронпродуцирующих клеток к ангио-тензину II в большинстве случаев сохранена, характерна следующая картина: концентрация АРП исходно снижена, но увеличивается при проведении маршевой пробы. Исходно повышенная базальная концентрация альдостерона еще более увеличивается (>30%) в ответ на ортостатическую нагрузку.

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Чувствительность 60-70%. Необходимо учитывать, что маршевая проба не позволяет дифференцировать ИГА от низкорениновой АГ.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Многие из антигипертензивных и иных препаратов оказывают влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), затрудняя, таким образом, диагностику заболевания. Показано, что диуретики, ИАПФ и антагонисты ангиотензина II повышают АРП, тогда как β-адреноблокаторы и НПВС снижают активность и ренина, и соответственно альдостерона. Следовательно, проведение всех диагностических мероприятий требует предварительного создания исходных условий путем отмены этих препаратов, что в ряде случаев может нанести ущерб здоровью пациентов. В связи с этим особенно важен вопрос о минимальной продолжительности периода временного прекращения приема вышеперечисленных ЛС. Эмпирически и на основании фармакокинетики препаратов были определены следующие сроки вынужденного перерыва в лечении до начала диагностического поиска:

https://t.me/medicina_free

• при приеме ИАПФ, антагонистов ангиотензина II, НПВС, диуретиков и β-адреноблокаторов - 2-4 нед;

• при приеме спиронолактона - 6-8 нед.

В случае невозможности прекращения антигипертензивной терапии можно использовать блокаторы кальциевых каналов, которые в наименьшей степени влияют на концентрацию калия, а также биосинтез ренина и альдостерона.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Сравнительный селективный забор венозной крови

Является наиболее точным методом дифференциального диагноза различных нозологических форм ПГА. Чувствительность и специфичность сравнительного селективного венозного забора крови при выявлении латерализации гиперпродукции альдостерона составляют 95 и 100%. Метод селективного венозного забора крови является дорогим и инвазивным, в связи с чем необходимость его применения обсуждается только для пациентов с доказанным диагнозом ПГА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. - М.: Медицина,

2000. - 362 с.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.: Медицина,

2000. - 630 с.

3. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И. и др. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. - М.: Триада, 2005. - 112 с.

4. Подзолков В.И., Родионов А.В. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика

и лечение. - 2004. - Т. 10. - № 2. - С. 109-114.

5. Lavin N. Manual of Endocrinology and Metabolism. - Third Edition. - 2002. - 854 p.

Пероральный глюкозотолерантный тест

СИНОНИМЫ

Тест с глюкозной нагрузкой, оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ).

ЦЕЛЬ

Проводится в случае сомнительных значений гликемии и наличии факторов риска с целью диагностики нарушений углеводного обмена.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

СД, острые заболевания, прием препаратов, повышающих уровень гликемии.

ПОДГОТОВКА

Перед проведением теста необходимо ночное голодание в течение 8-14 ч. В течение трех предыдущих дней следует употреблять пищу с достаточным содержанием углеводов (более 150 г углеводов в сутки) и соблюдать обычный режим физической активности. За 3 дня до теста следует отменить тиазидные диуретики, контрацептивы и глюкокортикоиды.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Пробу проводят утром натощак после голодания в течение 8-14 ч. Определяют концентрацию гликемии натощак. Затем пациент не более чем за 5 мин должен выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250-300 мл воды. Через 2 ч повторно определяют концентрацию глюкозы в крови. Во время проведения пробы пациент должен придерживаться умеренной физической активности и не курить.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Показатели гликемии через 2 ч после теста ≥7,8 ммоль/л, но <11,1 ммоль/л соответствуют диагнозу НТГ. Уровень глюкозы ≥11,1 ммоль/л подтверждает наличие СД. Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия и храниться при температуре 0-4 °С или быть взята в пробирку с консервантом (натрия флуорид).

Ложноотрицательный результат возможен при:

• нарушениях всасывания в кишечнике;

• редуцированной диете;

• интенсивной физической нагрузке накануне проведения теста. Получение ложноположительного результата (выраженная гипергликемия)

возможно при:

• тяжелых воспалительных и истощающих заболеваниях;

• стрессах;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• травмах;

• после операций на желудке и при изменении нормального пассажа пищи;

• при пептических язвах;

• остром периоде инфаркта миокарда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом. Вып. 7. - 2015.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.: Медицина, 2000. - 630 с.

3. Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н.Т. Старковой. - 3-е изд. - СПб.: Питер, 2002. - 461 с.

Проба с инсулиновой гипогликемией

ОБОСНОВАНИЕ

Один из информативных тестов в диагностике центральной надпочечниковой и СТГ-недостаточности.

ЦЕЛЬ

Выявление вторичного гипокортицизма и СТГ-недостаточности.

ПОКАЗАНИЯ

Тест проводится при диагностике центральных (вторичной и третичной) форм НН при наличии характерной клинической симптоматики или оперативном вмешательстве на гипофизе в анамнезе.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Проведение теста противопоказано при наличии у пациента СД 1-го типа, эпилепсии, ишемической болезни сердца (ИБС), АГ, нарушения мозгового кровообращения.

ПОДГОТОВКА

До проведения теста необходимо добиться компенсации вторичной НН и гипотиреоза.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Утром натощак больному устанавливают катетер, через который дважды (с разницей в 15 мин) забирают кровь для определения концентрации АКТГ, свободного кортизола, глюкозы или глюкозы и СТГ (для диагностики СТГ-недостаточности).

Затем больному внутривенно вводят инсулин короткого действия (ИКД) из расчета 0,1-0,15 ед/кг массы тела. Для повторного определения концентрации АКТГ, свободного кортизола и глюкозы (или СТГ и глюкозы) кровь берут через 15, 30, 45, 60 и 90 мин.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

В норме в ответ на инсулиновую гипогликемию значительно повышается концентрация АКТГ (от базального утреннего 10-40 до 150 пг/мл и выше) и свободного кортизола (выше 550 нмоль/л) в сыворотке крови. При вторичном гипо-кортицизме значимого увеличения конценрации АКТГ и свободного кортизола не возникает.

В случае СТГ-недостаточности концентрация СТГ в сыворотке крови не будет достигать 3-5 нг/мл или будет нулевой, в то время как в норме при снижении концентрации глюкозы менее 2,2 ммоль/л концентрация СТГ увеличивается до 10 нг/мл и более.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Тест будет информативным при условии, если у пациента развилась гипогликеми-ческая симптоматика и/или концентрация глюкозы уменьшилась до 2,2 ммоль/л.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Тяжелая гипогликемия.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Для диагностики центральной НН могли быть использованы:

• тест с коротким 1,24-АКТГ;

• проба с метирапоном (метопиронома).

Однако в настоящее время указанные препараты в Российской Федерации отсутсвуют.

Для диагностики недостаточности секреции СТГ при наличии противопоказаний к проведению пробы с инсулиновой гипогликемией можно провести иные стимуляционные пробы с аналогичным протоколом проведения, используя следующие препараты:

• соматолиберинA- внутривенно вводят по 1 мкг/кг массы тела;

• аргинина глутамат - 30 г 5% раствора вводят внутривенно в течение 30 мин;

• леводопа - принимают 500 мг внутрь;

• клонидин - принимают 0,15 мг/м^2 внутрь;

• глюкагон - внутримышечно вводят 1 мг препарата (при массе тела >90 кг 1,5 мг).

Если при использовании любого из вышеперечисленных тестов концентрация СТГ повышается менее чем на 3 нг/мл, то можно говорить о наличии у больного соматотропной недостаточности.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. - М.: Медицина, 2002. - С. 318-320.

2. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. - М.: Медицина,

2000. - 362 с.

3. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. - М.: Знание-М, 2002. - 319 с.

4. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И. и др. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. - М.: Триада, 2005. - 23 с.

5. Robinson St., Meeran K. Endocrinology Specialist Handbook. - Martin Dunitz, 2002. - 563 p.

Проба с голоданием

СИНОНИМЫ

Проба с трехдневным голоданием (72 ч).

ЦЕЛЬ

Диагностика инсулиномы.

ПОДГОТОВКА

Необходимо отменить все медикаменты, кроме тех, которые назначены по абсолютным показаниям.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Срок начала голодания отмечают как время последнего приема пищи. Допусимо употребление только бескалорийных напитков, не содержащих кофеина. Пациент должен соблюдать обычную физическую активность.

Динамически исследуют содержание глюкозы, иммунореактивного инсулина, проинсулина и С-пептида в крови. Эти исследования нужно проводить одним и тем же методом. Кровь берут (желательно с помощью катетера, введенного в локтевую вену) каждые 6 ч, а при снижении концентрации глюкозы ниже 3,4 ммоль/л этот интервал сокращают до 30-60 мин.

Голодание прекращают в том случае, если концентрация глюкозы в крови падает ниже 2,2 ммоль/л, что проявляется потерей сознания, купируемой внутривенным введением глюкозы (прекращение теста только на основании обнаружения низкой концентрации глюкозы в крови при отсутствии гипогликемической симптоматики неправомерно и снижает диагностическую ценность пробы).

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Диагноз органического гиперинсулинизма подтверждается при выявлении гипогликемии натощак менее 2,2 ммоль/л и высокой (более 25 мкЕД/мл) концентрации иммунореактивного инсулина. Дополнительные критерии - повышение концентрации проинсулина и С-пептида.

У здоровых людей на фоне продолжительного голодания (до 72 ч) концентрация глюкозы в крови редко снижается ниже 2,8 ммоль/л. При этом у них отсутствуют симптомы гипогликемии. Концентрация иммунореактивного инсулина, С-пептида и проинсулина за весь период голодания сохраняется на нижней границе нормы. Напротив, у больных с инсулиномой гипогликемическое состояние с падением концентрации глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л развивается в большинстве случаев в течение первых 24 ч от начала голодания. При этом, в отличие от нормы, сохраняется высокая концентрация инсулина, С-пептида и проинсулина (на фоне низкой гликемии). Некоторые авторы предлагают с диагностической целью дополнительно использовать определение отношения концентрации иммунореактивного инсулина (мгЕД/мл) к глюкозе (мг%). В норме это соотношение меньше 0,4, тогда как для инсулиномы патогномонично повышение этого индекса более 1,0.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. - М.: Медицина, 2002. - 30 с.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.: Медицина, 2000. - 630 с.

3. Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н.Т. Старковой. -

3-е изд. - СПб.: Питер, 2002. - 345 с.

4. Williams Textbook of Endocrinology. - Tenth Edition. - 2003. - 1326 p.

Проба с октреотидом

ЦЕЛЬ

Оценка чувствительности к октреотиду и индивидуальной переносимости препарата.

ПОКАЗАНИЯ

Активная фаза акромегалии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Желчнокаменная болезнь, СД, беременность.

МЕТОДИКА

Октреотид вводят подкожно по 50-100 мкг 3 раза в день в течение 2 нед.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

https://t.me/medicina_free

При снижении уровня ИФР-I в сыворотке крови по сравнению с исходным более чем на 30% и отсутствии выраженных побочных реакций продолжают лечение октреотидом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марова Е.И., Молитвословова Н.Н., Пронин В.С. и др. Эффективность сандоста-тина ЛАР в лечении акромегалии // Врач. - 2004. - № 12. - С. 53-56.

2. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И. и др. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. - М.: Триада, 2005. - С. 17-24.

3. Пронин В.С., Агаджанян С.Э. Современные возможности медикаментозного лечения акромегалии // Фарматека. - 2006. - № 17. - С. 23-29.

Проба с синактеном короткого действия

СИНОНИМЫ

Проба с синактеном короткого действия (синтетическим аналогом АКТГ - тетракозактидом, 1,24-АКТГ, синкорпином). **В настоящее время данный препарат на российском фармацевтическом рынке отсутствует.**

ОБОСНОВАНИЕ

Данный тест - «золотой стандарт» в диагностике первичной НН (вариант А) и неклассической (постпубертатной) формы ВДКН в результате дефицита 21-гидрок-силазы (вариант В).

ЦЕЛЬ

Диагностика первичной НН (вариант А) и неклассической (постпубертатной) формы ВДКН (вариант В).

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД (ВАРИАНТ А)

Перед проведением теста у пациента берут кровь для определения концентрации свободного кортизола и альдостерона. После взятия крови пациенту внутривенно или внутримышечно вводят 250 мкг тетракозактида (синактена депо•) (для внутривенного введения препарат разводят в 2-5 мл 0,9% раствора натрия хлорида, инфузию проводят в течение 2-3 мин). Через 30 и 60 мин повторно берут кровь на анализ.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ (ВАРИАНТ А)

В норме после введения тетракозактида (синактена депо•) концентрация свободного кортизола увеличивается более чем до 500-550 нмоль/л. Повышение

концентрации кортизола менее этого значения свидетельствует в пользу первичной НН.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД (ВАРИАНТ В)

Утром натощак у пациента берут кровь для определения концентрации свободного кортизола, 17-гидроксипрогестерона и дезоксикортикостерона. Внутривенно или внутримышечно вводят 250 мкг тетракозактида (синактена депо•). Повторно кровь берут через 30 и 60 мин.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ (ВАРИАНТ В)

При неклассической (постпубертатной) форме заболевания базальный уровень 17-ОН-Pg умеренно повышен и возрастает через 60 мин после введения 1,24-АКТГ до 10 мкг/л и более (в норме 2,6 мкг/л).

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

При наличии яркой клинической картины НН в качестве альтернативного метода диагностики можно исследовать суточную экскрецию мочи на свободный кортизол. Снижение его экскреции ниже нормы (120-400 нмоль/сут) будет свидетельствовать о недостаточности коры надпочечников. Однако ценность этого метода в диагностике НН также ограниченна, поскольку 20% больных с НН имеют нормальное содержание свободного кортизола в суточной моче.

Кроме того, принимая во внимание то, что препарат тетракозактида (синактена депо•) короткого действия в настоящее время в РФ отсутствует, для диагностики первичной НН проводят модифицированный тест с тетракозактидом (синактеном депо•).

Тест с тетракозактидом (синактеном депо•)

ОБОСНОВАНИЕ

Указанная модификация теста должна рассматриваться лишь как практический выход из положения, при котором отсутствует 1-24-АКТГ для внутривенного введения, поскольку приведенный протокол теста не является общепринятым. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке имеется только один препарат 1-24-АКТГ - тетракозактид (синактен депо•), предназначенный для внутримышечного введения и обладающий длительным действием, что затрудняет интерпретацию результатов пробы.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

В 08:00-09:00 первого дня у пациента берут кровь для определения концентрации кортизола плазмы. В 21:00-22:00 того же дня внутримышечно (глубоко) вводят препарат тетракозактид (синактен депо•) (по 250-1000 мкг препарата). В 08:00-09:00 второго дня повторно берут кровь для исследования уровня кортизола.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Если уровень кортизола плазмы превышает 500-550 нмоль/л, первичная хроническая НН (ХНН) может быть исключена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. - М.: Медицина,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

2000. - С. 372-380.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.: Медицина,

2000. - С. 284.

3. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. -

М.: Знание-М, 2002. - 319 с.

4. Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н.Т. Старковой. - 3-е изд. - СПб.: Питер, 2002. - 566 с.

5. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И. и др. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. - М.: Триада, 2005. - С. 164.

6. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. - 14-е изд. - М.: Практика, 2002. - С. 2369-

2589.

7. Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность: этиология, клиника и лечение. - Фарматека. - 2014 - № 5.

8. Williams Textbook of Endocrinology. - Tenth Edition. - 2003. - 378 p.

Проба с глюконатом кальция

СИНОНИМЫ

Определение кальцитонина.

ЦЕЛЬ

Диагностика МРЩЖ.

ПОКАЗАНИЯ

Проводят больным с подозрением на МРЩЖ.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

После исходного забора крови для определения концентрации кальцитони-на внутривенно вводят раствор кальция глюконата (по 15 мг/кг массы тела). Повторно кровь для анализа берут через 5, 10 и 15 мин.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Пробу считают положительной, если после стимуляции концентрация кальци-тонина повышается не менее чем в 2-3 раза от исходных показателей, что с высокой точностью указывает на наличие МРЩЖ, остаточной опухолевой ткани или неудаленных метастазов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И. и др. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. - М.: Триада, 2005. - С. 75.

Проба с нагрузкой глюкозой

СИНОНИМЫ

Определение секреции СТГ.

ОБОСНОВАНИЕ

Данный тест - один из основных функциональных методов диагностики при акромегалии.

ЦЕЛЬ

Лабораторное подтверждение диагноза акромегалии при сомнительных лабораторных данных.

ПОКАЗАНИЯ

Проводят при наличии клинической картины акромегалии (при нормальной концентрации СТГ или при пограничных значениях) для подтверждения диагноза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

СД.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Натощак у пациента берут кровь для определения базальной концентрации СТГ и глюкозы в крови. После этого пациент принимает 75 г декстрозы (глюкозы•), и через 30, 60, 90 и 120 мин у него повторно берут образцы крови для определения тех же показателей (глюкозы и СТГ).

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

В норме гипергликемия способствует снижению секреции гормона роста - на 60-й минуте после приема раствора декстрозы (глюкозы•) содержание гормона роста снижается ниже 2 нг/мл (93 пмоль/л). В активной фазе акромегалии в связи с автономным характером гиперсекреции СТГ такого снижения не происходит и концентрация СТГ в крови парадоксально повышается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. - М.: Медицина, 2002. - С. 61.

https://t.me/medicina_free

2. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И. и др. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. - М.: Триада, 2005. - С. 23.

Проба с сухоядением

СИНОНИМЫ

Проба с воздержанием от приема жидкости. **ОБОСНОВАНИЕ**

Суть пробы состоит в том, что дегидратация повышает осмоляльность плазмы крови. В связи с тем что в большинстве лечебных учреждений отсутствует возможность определения осмоляльности крови и мочи, альтернативным вариантом может быть определение концентрации натрия в сыворотке крови и удельного веса мочи.

ЦЕЛЬ

Диагностика несахарного диабета.

ПОКАЗАНИЯ

Клиническая симптоматика несахарного диабета, гиперосмоляльность плазмы, низкий удельный вес мочи.

ПОДГОТОВКА

До проведения пробы больной не должен ограничиваться в приеме жидкости, за исключением чая и кофе. Если до пробы больные получали десмопрессин или другие препараты, содержащие вазопрессин, то прием препаратов необходимо прекратить по крайней мере за 24 ч до начала пробы. Прием хлорпропамида следует прекратить за 3 дня до пробы.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

С целью безопасности для здоровья больного пробу проводят только в дневное время, обычно после ночного голодания, начиная с 08:00 утра. Перед началом пробы больной опустошает мочевой пузырь, собирая порцию мочи для определения ее объема и относительной плотности. После этого больного взвешивают

на электронных весах и в локтевую вену устанавливают катетер. Ежечасно (в течение 8 ч) измеряют вес больного, определяют концентрацию натрия в сыворотке крови (или осмоляльность плазмы крови), объем и удельный вес мочи (или осмо-ляльность мочи). Во время проведения теста больному запрещают курить.

Через 8 ч пациент принимает десмопрессин [интраназально по 2 капли (10 мкг) или внутрь 100 мкг], после чего пациенту разрешают пить воду. В дальнейшем через каждые 2 ч в течение 16 ч берут пробы крови и мочи для того, чтобы отдифференцировать центральную форму несахарного диабета от нефрогенной. После введения десмопрессина необходимо избегать приема большого количества жидкости из-за возможного развития выраженной гипонатриемии.

Если во время пробы с сухоядением масса тела пациента снизится более чем на 5% от исходной, необходимо провести срочное определение содержания натрия и осмоляльности плазмы. Если концентрация натрия превышает 155 мэкв/л или осмоляльность плазмы становится >300 мосмоль/кг, то пробу прекращают и вводят десмопрессин (внутримышечно по 2 мкг или внутрь 100 мкг). После этого пациенту разрешают прием жидкости.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Лишение жидкости приводит к дегидратации, которая в норме стимулирует секрецию АДГ, что, в свою очередь, обусловливает максимальное концентрирование мочи. У практически здоровых людей в период выполнения пробы значительно уменьшается объем выделяемой мочи (осмоляльность мочи выше 900 мосмоль/кг), повышается содержание натрия в сыворотке крови (осмо-ляльность плазмы повышается до 294 мосмоль/кг) и не происходит потери массы тела.

При несахарном диабете к концу пробы с воздержанием от приема воды осмо-ляльность плазмы превышает 295 мосмоль/кг, тогда как осмоляльность мочи составляет меньше 300 мосмоль/кг. На фоне приема десмопрессина при центральной форме несахарного диабета уменьшается объем и повышается удельный вес мочи, осмоляльность мочи становится выше 750-800 мосмоль/кг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. - М.: Медицина,

2000. - С. 116.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.: Медицина,

2000. - С. 249.

3. Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н.Т. Старковой. - 3-е изд. - СПб.: Питер, 2002. - С. 187.

4. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И. и др. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. - М.: Триада, 2005. - С. 47.

5. Lavin N. Manual of Endocrinology and Metabolism. - Third Edition. - 2002. - 355 p.

Проба с кломифеном

СИНОНИМЫ

Проба с кломифеном.

ЦЕЛЬ

Оценка гонадотропных резервов гипофиза.

ПОКАЗАНИЯ

Подозрение на гипогонадотропный гипогонадизм.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Проведение пробы противопоказано больным, в анамнезе которых имеются депрессивные состояния.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Кломифен назначают в дозе 100 мг/сут в течение 5 дней.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

В норме кломифен способствует стимуляции секреции ЛГ и ФСГ. При вторичном гипогонадизме, вызванном поражением гипофиза, адекватного выброса ЛГ и ФСГ не происходит.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.: Медицина,

2000. - С. 392.

2. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И. и др. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. - М.: Триада, 2005. - С. 51.

Проба с гонадотропином хорионическим

ЦЕЛЬ

Диагностика первичного и вторичного гипогонадизма.

ПОКАЗАНИЯ

Клиническая картина гипогонадизма, низкая концентрация тестостерона в крови (менее 10 нмоль/л).

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Существует два варианта теста с ХГЧ.

• Пациенту внутримышечно вводят 1500 ЕД ХГЧ в течение четырех дней. Концентрацию тестостерона в сыворотке крови определяют перед первым введением и через 24 ч после последней инъекции.

• Пациенту однократно вводят 2500-5000 ЕД ХГЧ. Концентрацию тестостерона определяют до введения ХГЧ и через 72 ч после. При определении концентрации тестостерона необходимо учитывать, что для получения более точного результата следует брать три пробы крови с интервалом 15-20 мин, а концентрацию гормона определять в смеси из трех сывороток.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Введение ХГЧ стимулирует клетки Лейдига и увеличивает продукцию тестостерона. Нарушение секреторного ответа свидетельствует о функциональной несостоятельности этих клеток или об их поражении. Таким образом, при первичном гипогонадизме исходная концентрация тестостерона в сыворотке крови значительно снижена и не повышается при стимуляции. В норме и при вторичном гипогонадизме в ответ на введение ХГЧ концентрация тестостерона значительно повышается (более 50% от исходного).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Не описаны.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД

Для диагностики вторичного гипогонадизма применяют функциональную пробу с кломифеном.

Протокол проведения пробы

Кломифен назначают в дозе 100 мг/сут в течение 5 дней. Концентрацию ЛГ и ФСГ определяют до первого приема кломифена и на следующий день после последнего приема.

Интерпретация

В норме кломифен стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. При вторичном гипогона-дизме, вызванном поражением гипофиза, адекватного выброса ЛГ и ФСГ не происходит.

Тест с гонадотропин-рилизинг-гормоном

Для проведения теста можно использовать препарат естественного гонадотро-пин-рилизинг-гормона путем болюсного внутривенного введения в дозе 50-100 мкг или аналогов люлиберина со сроком действия 24 ч: трипторелин по 0,1 п/к или бусерелин по одной капле в каждую ноздрю. Образцы крови при внутривенном введении гонадотропин-рилизинг-гормона берут до и через 30, 60, 90 и 120 мин после введения препарата. Максимальный подъем ЛГ фиксируют на 30-й минуте, ФСГ - на 60-90-й минуте теста. При использовании аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона образцы крови берут до и через 1 и 4 ч после введения препарата. У большинства исследуемых подъем ЛГ и ФСГ происходит через 1 ч после начала теста. Однако у некоторых исследуемых увеличение концентрации гонадотропинов отмечается только через 4 ч после введения препарата. Интраназальное введение бусерелина может привести к ложноотрицательным результатам (в тех случаях, когда у больного имеется отек слизистой носа или ее атрофия). Поэтому более достоверные результаты могут быть получены только при применении трипторелина со сроком действия 24 ч. Кроме того, бусерелин, выпускаемый в форме флаконов, содержащих 20 мл препарата, не удобен для проведения диагностики в клиниках, где пациенты с патологией полового созревания встречаются редко. В этих случаях целесообразнее использовать трипторелин.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Уровень максимального подъема ЛГ на стимуляцию >10 мЕД/мл характерен для истинного гонадотропин-зависимого ППС. У детей с ложными гонадотропин-независимыми формами заболевания ответ ЛГ резко снижен до минимально определяемых

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

значений. Ответ ЛГ у детей с неполными формами ППС соответствует препубертатным нормативам. Для девочек с преждевременным телархе и телархе-вариантом характерен высокий подъем уровня ФСГ, уровень ЛГ повышается незначительно. Такую же картину можно наблюдать и при фолликулярных кистах яичников, однако при больших размерах кисты с высоким уровнем эстрадиола подъем ФСГ и ЛГ может отсутствовать. ХГЧ-секретирующие опухоли характеризуются высоким исходным содержанием иммунореактивного ЛГ, не изменяющегося в ходе теста с люлиберином.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Колодкина А.А.

Наследственные болезни в эндокринологии

Хромосомные болезни - наследственные заболевания, обусловленные изменением числа или структуры хромосом.

Синдром Дауна - трисомия по хромосоме 21.

Синдром Клайнфельтера - полисомия по хромосоме X у лиц мужского пола (47,XXY; 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY; 49,XXXYY).

Синдром Тернера - в основе заболевания лежит патологический набор хромосом (45 хромосом). Половые хромосомы представлены одной X-хромосомой (X0). У больных с мозаицизмом встречаются клоны клеток, содержащих две X-хромосомы (45,X/46,XX), X- и Y-хромосомы (45,X/46,XY), либо клоны с поли-сомией X-хромосомы (например, 45,X/47,XXX).

Варианты аберраций X-хромосомы: делеция короткого или длинного плеча [46, X (delXp-) или 46, X (delXq-) соответственно]; изохромосома по длинному [i (Xq)] или по короткому [i (Xp)] плечу; кольцевая X-хромосома [46,X, r (X)].

Также эндокринные нарушения могут выявляться при хромосомных перестройках (транслокации, делеции, инверсии, изохромосомии, возникновении кольцевых хромосом).

Моногенные заболевания эндокринной системы

• На данный момент известно множество эндокринных заболеваний, ассоциированных с деффектом в одном гене (моногенные формы).

• В таблицах представлены гены, ответственные за развитие различных форм

эндокринопатий (табл. 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14).

Таблица 2.4. Врожденная дисфункция коры надпочечников

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
STAR	Липоидная гиперплазия надпочечников	8p11.2	STARD1	600617
CYP11A1	Дефицит 20-, 22-десмо-лазы	15q23-q24	CYP11A, CYPXIA1, P450SCC	118485
CYP17	Дефицит 17-гидроксила-зы/17-20-лиазы	10q24.3	RP11-753C18.1, CPT7, CYP17, P450C17, S17AH	609300
HSD3B2	Дефицит 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы	1p13.1	RP5-871G17.2, HSD3B, HSDB, SDR11E2	613890
CYP21	Дефицит 21-гидроксилазы	6p21.3	DADB-112B14.10-001, CA21H, CAH1, CPS1, CYP21, CYP21B, P450c21B	613815
CYP11B1	Дефицит 11 β-гидроксилазы	8q21	CPN1, CYP11B, FHI, P450C11	610613
POR	Дефицит оксидоредуктазы	7q11.2	CPR, CYPOR, P450R	124015

Таблица 2.5. Наследственные формы хронической надпочечниковой недостаточности

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
MC2R	Изолированный дефицит глюкокортикоидов	18p11.21	ACTHR	607397
MRAP	Изолированный дефицит глюкокортикоидов	21q22.11	B27, C21orf61, FALP, FGD2, GCCD2	609196
MCM4	Изолированный дефицит глюкокортикоидов	8q11.21	CDC21, CDC54, NKCD, NKGCD, P1-CDC21, hCdc21	602638

Окончание табл. 2.5

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
NNT	Изолированный дефицит глюкокортикоидов	5p12	GCCD4	607878
TXNRD2	Изолированный дефицит глюкокортикоидов	22q11.21	SELZ, TR, TR-BETA, TP3, TRXR2	606448
DAX1	НН, гипогонадотропный гипогонадизм	Xp21.2	AHC, AHCH, AHX, DAX-1, DAX1, DSS, GTD, HHG, NROB1, SRXY2	300473
AAAS	Ахалазия, недостаточность коры надпочечников, ала-кримия	12q13.13	GL003, AAAb, ADRACALA, ADRACALIN, ALADIN, AAAS	605378
ALD	Адренолейкодистрофия	Xq28	ABC42, ALDP, AMN	300371
DHCR7	Синдром Смита-Лемли-Опица	11q13.4	-	602858
POMC	Недостаточность глюкокор-тикоидов, ожирение, высоко-рослость, рыжий цвет волос	2p23	CLIP, LPH, MSH, NPP	176830

Таблица 2.6. Аутоиммунный полигландулярный синдром

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
AIRE	АПС, тип 1	21q22.3	AIRE1, APECED, APS1, APSI, PGA1	607358

Таблица 2.7. Наследственные опухоли эндокринной системы

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
MEN1	Множественные эндокринные неоплазии	11q13.1	MEAI, SCG2, MENIN	613733
RET	Множественные эндокринные неоплазии	10q11.21	CDHF12, CDHR16, HSCR1, MEN2A,	164761

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

			MEN2B, MTC1, PTC-ELE1, RET51, RET	
MEN4	Множественные эндокринные нео-плазии, тип IV. Аденома гипофиза	12p13.1	CDKN1B	600778
VHL	Синдром Гиппеля-Линдау, феохро-моцитома, параганглиома	3p25.3	HRCA1, RCA11, pVHL, VHL	608537
SDHB	Феохромоцитома, параганглиома	1p36.13	CWS2, IP, PGL4, SDH, SDH1, SDH2, SDHIP	185470
SDHD	Феохромоцитома, параганглиома, карциноидные опухоли кишечника	11q23.1	CBT1, CII-4, CWS3, PGL, PGL1, QPs3, SDH4, cybS	602690
SDHC	Параганглиома, феохромоцитома	1q23.3	CYB560, CYBL, PGL3, QPS1, SDH3	602413
NF1	Нейрофиброматоз 1-го типа, феохромоцитома	17q11.2	NFNS, VRNF, WSS	613113

Окончание табл. 2.7

Ген	**Описание**	**Расположение**	**Другие обозначения**	**MIM**
AIP	Аденома гипофиза	11q13.2	ARA9, FKBP16, FKBP37, SMTPHN, XAP-2, XAP2	605555
PRKAR1A	Первичная пигментная узловая над-почечниковая дисплазия, миксома, карцинома щитовидной железы	17q24.2	ACRDYS1, ADOHR, CAR, CNC, CNC1, PKR1, PPNAD1, PRKAR1, TSE1	160980
DICER	Образования гипофиза, рабдомиосар-кома, пневмобластома, поликистоз легких и почек, многоузловой зоб	14q32.13	DCR1, Dicer, Dicer1e, HERNA, MNG1, RMSE2	606241
PDE11A	Макроузловая пигментная надпочеч-никовая дисплазия	2q31.2	PPNAD2	604961
PDE8B	Первичная пигментная узловая над-почечниковая дисплазия	5q13.3	PIG22, ADSD, PPNAD3	603390

Таблица 2.8. Моногенные формы несахарного диабета

Ген	**Описание**	**Расположение**	**Другие обозначения**	**MIM**
AVP	Нейрогипофизарный несахарный диабет	20p13	ADH, ARVP-NPII, AVRP, VP, AVP	192340
AQP2	Нефрогенный несахарный диабет	12q13.12	AQP-CD, WCH-CD	107777
AVPR2	Нефрогенный несахарный диабет	Xq28	ADHR, DI1, DIR, DIR3, NDI, V2R	300538

Таблица 2.9. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена

Ген	**Описание**	**Расположение**	**Другие обозначения**	**MIM**
ALPL	Гипофосфатазия	1p36.12	AP-TNAP, APTNAP, HOPS, TNAP, TNSALP	171760
GALNT3	Кальциноз, семейная гипер-фосфатемия	2q24-q31	GalNAc-T3, HFTC, HHS	601756
ATP6V1B1	Ацидоз дистальных почечных канальцев, нейросенсорная глухота	2p13	ATP6B1, RTA1B, VATB, VMA2, VPP3	192132
PTHR1	Метафизарная хондродиспла-зия, тип Янсена	3p22-p21.1	PFE, PTHR, PTHR1	168468
CASR	Гиперкальциурия, гиперкаль-циемия. Гипокальциемия, синдром Барттера (активир. мутация/ инактивир.)	3q21.1	CAR, EIG8, FHH, FIH, GPRC2A, HHC, HHC1, HYPOC1, NSHPT, PCAR1	601199
SLC2A2	Синдром Фанкони-Бикель	3q26.2-q27	GLUT2	138160
DMP1	Гипофосфатемический рахит	4q21	ARHP, ARHR, DMP-1	600980
SLC34A1	Нефролитиаз, остеопороз, гипофосфатемия	5q35.3	FRTS2, NAPI-3, NPHLOP1, NPT2, NPTIIa, SLC11, SLC17A	182309

Окончание табл. 2.9

Ген	**Описание**	**Расположение**	**Другие обозначения**	**MIM**
ENPP1	Гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный	6q22-q23	ARHR2, COLED, M6S1, NPP1, NPPS, PC-1, PCA1, PDNP1	173355
ATP6V0A4	Ацидоз дистальных почечных канальцев	7q34	RDRTA2, RTADR, Stv1, Vph1, VPP2	
SLC34A3	Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией	9q34.3	HHRH, NPTIIc	609826
CYP2R1	Рахит, нарушение гидроксили-рования витамина D 25	11p15.2	-	608713
FGF23	Гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный/ кальциноз, гиперфосфатемия, опухоль, индуцированный остеопороз	12p13	UNQ3027/PRO9828, ADHR, FGFN, HPDR2, HYPF, PHPTC	605308
VDR	Рахит, витамин D-резистентный, тип IIA	12q12-q14	NR1I1, PPP1R163	601769
CYP27B1	Витамин D-зависимый рахит, тип 1	12q14.1	CP2B, CYP1, CYP1alpha, CYP27B, P450c1, PDDR, VDD1, VDDR, VDDRI, VDR	609506

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

KL	Кальциноз, гиперфосфатемия	13q12	-	604824
CYP24A1	Гиперкальциемия, инфантильная	20q13.2-q13.3	CP24, CYP24, HCAI, P450-CC24	126065
PHEX	Гипофосфатемический рахит, Х-хромосомой доминантный	Xp22.2-p22.1	HPDR, HPDR1, HYP, HYP1, LXHR, PEX, XLH	300550
CLCN5	Гипофосфатемический рахит, нефролитиаз, протеинурия	Xp11.23-p11.22	CLC5, CLCK2, ClC- 5, DENTS, NPHL1, NPHL2, XLRH, XRN, hClC-K2	300008
GNAS	Псевдогипопаратиреоз 1a, 1b, 1c. Гетеротопическая оссификация	20q13.2-q13.3	AHO, C20orf451, GPSA, GSA, GSP, NESP, PHP1A, PHP1B, PHP1C, POH, GNAS	139320
SLC9A3R1	Нефролитиаз, остеопороз, гипофосфатемия	17q25.1	EBP50, NHERF, NHERF-1, NHERF1, NPHLOP2	604990
AP2S1	Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, тип 3	19q13.32	AP17, CLAPS2, FBH3, FBHOk, HHC3	602242
LRP5	Синдром остеопороз - псевдоглиома, остеосклероз	11q13.4	BMND1, EVR4, HBM, LR3, OPS, OPTA1, VBCH2	603506
CLCNKB	Синдром Барттера, тип 3	1p36	RP11-5P18.8, CLCKB, ClC-K2, ClC-Kb	602023

Таблица 2.10. Моногенные формы сахарного диабета и врожденного гиперинсулинизма

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
HNF4A	СД взрослого типа у молодых *(maturity on set diabetes of the young* - MODY), тип 1, СД инсулиннезависимый	20q13.12	RP5-1013A22.1, HNF4, HNF4a7, HNF4a8, HNF4a9, HNF4alpha, MODY, MODY1, NR2A1, NR2A21, TCF, TCF14	600281
GCK	MODY, тип 2, ГСД/врожден-ный гиперинсулинизм	7p13	FGQTL3, GK, GLK, HHF3, HK4, HKIV, HXKP, LGLK, MODY2	138079
HNF1A	MODY, тип 3	12q24.31	HNF-1A, HNF1, IDDM20, LFB1, MODY3, TCF-1, TCF1	142410
PDX1	MODY, тип 4	11p13	GSF, IDX-1, IPF1, IUF1, MODY4, PAGEN1, PDX-1, STF-1	600733
HNF1B	MODY, тип 5, поликистоз почек	17q12	FJHN, HNF-1B, HNF1beta, HNF2, HPC11, LF-B3, LFB3, MODY5, TCF-2, TCF2, VHNF1	189907
NEUROD1	MODY, тип 6	2q31.3	BETA2, BHF-1, MODY6, NEUROD, bHLHa3	601724
KLF11	MODY тип 7	2p25.1	FKLF, FKLF1, MODY7, TIEG2, Tieg3	603301
INS	MODY, тип 10/гиперпроинсу-линемия	11p15.5	IDDM1, IDDM2, ILPR, IRDN, MODY10	176730
CEL	MODY, тип 8	9q34.2	BAL, BSDL, BSSLL, CEase, FAP, FAPP, LIPA, MODY8, CEL	114840
PAX4	MODY, тип 9	7q32.1	KPD, MODY9	167413
BLK	MODY, тип 11	8p23.1	MODY11	191305
INSR	Лепрехуанизм, СД инсулино-резистентный/ гиперинсули-немические гипогликемии 5	19p13.2	CD220, HHF5	147670
GLIS3	Неонатальный диабет с врожденным гипотиреозом	9p24.2	ZNF515	610192
KCNJ11	Неонатальный диабет/врожденный гиперинсулинизм	11p15.1	BIR, HHF2, IKATP, KIR6.2, PHHI, TNDM3	600937
ABCC8	Неонатальный диабет (перманентный или транзиторный)/ врожденный гиперинсули-низм	11p15.1	ABC36, HHF1, HI, HRINS, MRP8, PHHI, SUR, SUR1, SUR1delta2, TNDM2	600509
AKT2	СД/«Гипоинсулинемические гипогликемии» с гемигипер-трофией	19q13.2	HIHGHH, PKBB, PKBBETA, PRKBB, RAC-BETA	164731
GCGR	Инсулиннезависимый СД	17q25.3	GGR, GL-R	138033
EIF2AK3	Синдром Уолкотта-Раллисона (раннее начало диабета, эпи-физарная дисплазия)	2p11.2	PEK, PERK	604032

Окончание табл. 2.10

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM

https://t.me/medicina_free

FOXP3	Иммунодисрегуляция, поли-эндокринопатия и энтеропа-тия. СД	Xp11.23	JM2, AIID, DIETER, IPEX, PIDX, XPID	300292
GLUD1	Синдром гиперинсулиниз-ма - гипераммонемии	10q23.2	GDH, GDH1, GLUD	138130
PTF1A	Агенезия поджелудочной железы	10p12.2	PACA, PAGEN2, PTF1-p48, bHLHa29	607194
RFX6	Синдром Митчелла-Райли, неонатальный диабет, гипоплазия поджелудочной железы, агенезия кишечника, гипоплазия желчевыводящих путей	6q22.1	RP5-955L16.1, MTCHRS, MTFS, RFXDC1, dJ955L16.1	612659
SLC16A1	Семейная гиперинсулинеми-ческая гипогликемия	1p13.2	RP4-580L15.1, HHF7, MCT, MCT1	600682
WFS1	Синдром Вольфрама	4p16.1	CTRCT41, WFRS, WFS, WFSL	606201
ZFP57	СД, транзиторный неонаталь-ный диабет	6p22.1	DADB-25P22.4, C6orf40, TNDM1, ZNF698, bA145L22, bA145L22.2	612191
USP2	Транзиторные гипогликемии, мягкое течение	11q23.3	UBP41	604725

Примечание. / - разделены заболевания с противоположной клинической картиной (активирую-щие/инактивирующие мутации).

Таблица 2.11. Врожденный гипотиреоз

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
TSHB	Изолированный дефицит ТТГ	1p13	TSH-B, TSH-BETA	185540
CSX1	Врожденный гипотиреоз, тяжелые пороки сердца	5q34	CHNG5, CSX, CSX1, HLHS2, NKX2.5, NKX2E, NKX4-1, VSD3	600584
SLC26A4	Синдром Пендреда	7q31	DFNB4, EVA, PDS, TDH2B	605646
TRHR	Резистентность к тиреотропин-рилизинг-гормону	8q23.1	TRH-R	188545
GLIS3	Врожденный гипотиреоз и неонатальный СД	9p24.2	ZNF515	610192
NKX2-1	Хореоатетоз, гипотиреоз, респираторный дистресс-синдром новорожденных	14q13.3	BCH, BHC, NK-2, NKX2.1, NKX2A, T/EBP, TEBP, TITF1, TTF-1, TTF1	600635
IGSF1	Врожденный гипотиреоз, макроорхизм	Xq25	RP11-689E9.1, CHTE, IGCD1, IGDC1, INHBP, PGSF2, p120	300137
THRA1	Дефект А-рецептора к T_3, задержка умственного развития	17q21.1	AR7, CHNG6, EAR7, ERB-T-1, ERBA, ERBA1, NR1A11, THRA2, c-ERBA-1, THRA	190120

Таблица 2.12. Гипогонадотропный гипогонадизм

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
HH13	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	1q32.1	KISS1, HH13	603286
HS6ST	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	2q14.3	HS6ST1, HS6ST, HH15	604846
IL17RD	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	3p14.3	IL17RD, SEF, HH18	606807
KAL4	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	3p13	PROK2, PK2, BV8, HH4	607002
GNRHR	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	4q13.2	GNRHR, LHRHR, HH7	138850
TACR3	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	4q24	NK3R, HH11	162332
SPRY4	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	5q31.3	HH17	607984
SEMA3A	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	7q21.11	SEMAD, COLL1, HH16	603961
FGF17	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	8p21.3	HH20	603725
GNRH1	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	8p21.2	LNRH, HH12	152760
FGFR1	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	8p11.23-p11.22	FLT2, OGD, KAL2, HH2, HRTFDS	136350
CHD7	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	8q12.1-q12.2	IS3, HH5	608892
NSMF	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	9q34.3	NELF, HH9	608137
FGF8	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	10q24.32	HH6	600483
WDR11	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	10q26.12	DR11, KIAA1351, BRWD2, HH14	606417
TAC3	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	12q13.3	NKNB, HH10	162330
DUSP6	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	12q21.33	MKP3, PYST1, HH19	602748

https://t.me/medicina_free

KISS1R	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	19p13.3	GPR54, HH8, CPPB1	604161
PROKR2	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	20p12.3	PKR2, GPR73L1, HH3	607123
FLRT3	Гипогонадотропный гипого-надизм, возможно сочетание с аносмией	20p12.1	HH21	604808
KAL1	Гипогонадотропный гипо-гонадизм, часто сочетается с аносмией	Xp22.31	KMS, ADMLX, HH1	300836
POLR3B	Лейкодистрофия, олиго-донтия, гипогонадотропный гипогонадизм	12q23.3	HLD8,IVS17AS	614366
GREAT	Крипторхизм	13q13.1	LGR8, RXEP2	606655
INSL3	Крипторхизм	19p13.11	INSL3	146738
DAX1	Гипогонадотропный гипогонадизм, Нн	Xp21.2	NROB1	300473

Таблица 2.13. Наследственные формы дефицита гормонов гипофиза

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
LHX4	Пангипопитуитаризм, аномалия Киари	1q25.2	CPHD4	602146
PAX6	Катаракта, колобома зрительного нерва, гипоплазия гипофиза	11p13	AN, AN2, D11S812E, FVH1, MGDA, WAGR	607108
OTX2	Микрофтальмия, дистрофия сетчатки, дефицит гормонов гипофиза	14q22.3	CPHD6, MCOPS5	600037
ARNT2	Синдром Уэбба-Даттани, пангипопитуитаризм и несахарный диабет, задержка развития	15q25.1	ARNT2, WEDAS	606036
GH1	Изолированный дефицит гормона роста	17q23.3	GHN, IGHD1B	139250
GLI2	Синдром Паллистера-Холла, пан-гипопитуитаризм, несахарный диабет, заячья губа, множественные стигмы дисэмбриогенеза	2q14.2	HPE9, PHS2, THP1, THP2	165230
GHRH	Изолированный дефицит гормона роста	20q11.23	GHRH, GHRF	139190
HESX1	Дефицит гормонов гипофиза, сеп-тооптическая дисплазия	3p14.3	RPX, CPHD5	601502
POU1F1	Дефицит гормонов гипофиза	3p11.2	PIT1, CPHD1	173110

Окончание табл. 2.13

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
GHSR	Нечувствительность к гормону роста	3q26.31	-	601898
SOX2	Гипоплазия передней доли гипофиза, микрофтальмия, множественные пороки	3q26.33	MCOPS3	
PROP1	Дефицит гормонов гипофиза	5q35.3	CPHD2, PROP-1	601538
GHRHR	Изолированный дефицит гормона роста	7p14.3	GHRFR, GRFR, IGHD1B	139191
SHH	Изолированный дефицит гормона роста, атрезия хоан, один верхний резец	7q36.3	HPE3, HLP3, SMMCI, MCOPCB5	600725
LHX3	Гипоплазия передней доли гипофиза, нейросенсорная тугоухость, ограничение ротации шеи	9q34.3	CPHD3, LIM3, M2-LHX3	600557

Таблица 2.14. Нарушение формирования пола 46XY

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
AR	Синдром резистентности к андро-генам	Xq12	NR3C4, SMAX1	313700
MAMLD1	Х-сцепленная гипоспадия	Xq28	CXorf6, F18, HYSP2	300120
HYSP3	Гипоспадия	7q32.2-q36.1	-	146450
HYSP4	Х-сцепленная гипоспадия	Xp11.22	-	300856
SRD5A2	Дефицит 5α-редуктазы 2-го типа	2p23.1	-	607306
AMHR2	Синдром персистирующих мюлле-ровых протоков, тип II	12q13.13	MISR2, MISRII	600956
AMH	Синдром персистирующих мюлле-ровых протоков, тип I	19p13.3	MIS	600957
NR5A1	Нарушение формирования пола (НФП) 46, XY	9q33.3	FTZF1, FTZ1, SF1, AD4BP, POF7, SRXY3, SPGF8	184757
POR	Антли-Бикслер-подобный синдром, аномалии строения гениталий, нарушение стероидогенеза	7q11.23	CPR, CYPOR,	124015
CYP17A1	Изолированный дефицит 17, 20-лиазы	10q24.32	CYP17, P450C17	609300
LHCGR	Гипоплазия клеток Лейдига, псевдогермафродитизм	2p16.3	LCGR, LGR2, LHR, ULG5	152790
CYP11A1	Дефицит 20, 22-десмолазы, НН, НФП 46,XY, гипергонадотропный гипогонадизм	15q24.1	CYP11A	118485
HSD17B3	НФП 46,XY	9q22.32	SDR12C2	605573
STAR	Липоидная гиперплазия надпочечников	8p11.23	STARD1	600617
HSD3B2	Дефицит 3-β-гидроксистероидде-гидрогеназы, тип II	1p12	SDR11E2	613890

Окончание табл. 2.14

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
SOX9	Кампомиелическая дисплазия, дис-генезия гонад	17q24.3	CMD1, CMPD1	608160
DHH	46,XY дисгенезия гонад, нейропатия	12q13.12	HHG-3, MGC35145	605423
MAP3K1	НФП 46,XY	5q11.2	MEKK1, MEKK, SRXY6	600982
AKR1C2	НФП 46,XY	10p15.1	DDH2, DD2, HAKRD, SRXY8	600450
SRY	Дисгенезия гонад	Yp11.31	TDF, TDY, SRXX1, SRXY1	480000
WT1	Синдром Фрайзера, синдром Дениса-Драша, гломерулосклероз почек, дисгенезия гонад, опухоль Вильмса	11p13	AWT1, WAGR, WIT-2	607102

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ATRX	Задержка психомоторного развития, нарушение строения гениталий, Х-сцепленная	Xq21.1	XH2	300032
TSPYL	Дисгенезия гонад	6q22.1	TSPYL1	604714
MID1	Синдром Смита-Лемли-Опитца	11q13.4	RNF59, TRIM18	602858
SEMA3E	Синдром CHARGE	7q21.11	coll-5, KIAA0331	608166

Болезни импринтинга

Для болезней хромосомного импринтинга характерна однородительская дисомия или наличие двух копий хромосомы либо отцовского, либо материнского происхождения.

Геномный импритинг - это форма эпигенетической регуляции, при которой экспрессия гена зависит от того, унаследован этот ген от матери или от отца.

Таблица 2.15. Выборочные нарушения геномного импринтинга

Нарушение	Ген	Локализация	Затронутый ген (ы)
Синдром Прадера- Вилли	Делеция критического района, находящегося в отцовской хромосоме 15	15q11.2-q13	
Синдром Беквитта-Видемана	Частичная трисомия отцовской хромосомы 11 или сбалансированная транслокация с точками разрывов в материнской хромосоме 11	11p15.5	ICF2, CDKN7C
Транслокации, точечные мутации			
Синдром Сильвера-Рассела	Однородительская дисомия по короткому плечу материнской хромосомы 7	7p11.2	GRB10
Нейрофиброматоз Реклингаузена (тип 2)	Мутация в гене SCH (22q12); наследуется по материнской линии	22q12	SCH
Транзиторный неонатальный диабет	Изодисомия по длинному плечу отцовской хромосомы 6	6q23-q24	
Псевдогипопара-тиреоз, тип 1а	Дефект наследуется по материнской линии	20q13.32	GNAS
Псевдопсевдо-гипопаратиреоз	Дефект наследуется от отца	20q13.32	GNAS

Таблица 2.16. Информационные ресурсы

Национальный центр информации по биотехнологии (NCBI)	Доступ к базам данных по геному PubMed. Связь с образовательными интерактивными ресурсами. Информация для использования базами данных по геному	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/
Менделевское наследование у человека (oMiM)	Каталог генетических заболеваний человека	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ omim/

Глава 3. Инструментальные методы диагностики

ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ РЕНТГЕНОВСКАЯ АБСОРБЦИОМЕТРИЯ (ДЕНСИТОМЕТРИЯ) КОСТНОЙ ТКАНИ

Чернова Т. О.

СИНОНИМЫ

Денситометрия костной ткани.

ОБОСНОВАНИЕ

Метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии *(dual energy X-ray absorptiometry* - DXA) в настоящее время является единственным рекомендованным ВОЗ методом диагностики остеопороза. Классификация остеопороза была принята и одобрена ВОЗ в 1994 г. и с того времени практически не изменилась. ВОЗ разработала определения, основывающиеся на данных определения минеральной плотности кости (МПК) в любой точке (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Стадии снижения плотности костной ткани (Всемирная организация здравоохранения, 1994)

Стадия	Плотность костной ткани по Т-критерию в ед. SD по данным DXA
Нормальная костная плотность	> - 1,0
Остеопения (низкая костная плотность)	От -1,0 до -2,5
Остеопороз	< -2,5
Тяжелый остеопороз	< - 2,5 + переломы костей

Международное общество клинической денситометрии проводит свои конференции по разработке официальных положений с внесением поправок каждые два года с целью сделать эти рекомендации полезными для клинической практики. Отметим, что мы приводим только данные о проведении DXA у взрослых - у детей существуют иные критерии диагностики.

У детей оценку показателей МПК проводят с 5 до 20 лет, в настоящее время применяют исследование поясничных позвонков и проксимальных отделов бедренных костей. Так как дети не достигают пика развития костной ткани, оценку у них проводят с использованием Z-критериев. Z-критерий -2,0 или менее описывают как критерий «ниже ожидаемых показателей для возраста», а Z-критерий выше -2,0 находится в пределах «ожидаемых показателей для возраста». Также возможно проведение оценки с учетом костного возраста детей.

ЦЕЛЬ

Оценка МПК.

https://t.me/medicina_free

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ В СООТВЕТСТВИИ С ПОСЛЕДНЕЙ РЕДАКЦИЙ ОФИЦАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ДЕНСИТОМЕТРИИ 2013 Г.

• В возрасте 65 лет и старше.

• Женщины в постменопаузе моложе 65 лет с факторами риска низкой костной массы, такими как:

◊ низкая масса тела; ◊ переломы в анамнезе;

◊ прием препаратов, которые приводят с снижению костной массы; ◊ заболевания или состояния, ассоциирующиеся со снижением костной массы.

• В перименопаузе с клиническими факторами риска переломов, такими как: ◊ низкая масса тела;

◊ переломы в анамнезе;

◊ прием препаратов, приводящих к снижению костной массы.

• Мужчины в возрасте 70 лет и старше.

• Мужчины моложе 70 лет с факторами риска низкой костной массы, такими как: ◊ низкая масса тела;

◊ переломы в анамнезе;

◊ прием препаратов, которые приводят с снижению костной массы; ◊ заболевания или состояния, ассоциирующиеся со снижением костной массы.

• Взрослые с переломами костей в анамнезе.

• Взрослые с заболеваниями или состояниями, ассоциирующимися со снижением костной массы, костными потерями.

• Взрослые, принимающие медикаментозные препараты, терапия которыми сопровождается снижением костной массы или костными потерями.

• Взрослые, у которых рассматривается вопрос об определенной фармакотерапии.

• Взрослые, которым проводится терапия, для мониторинга ее эффектов.

• Взрослые, которым не проводится терапия, но у которых выявление снижения костной массы может привести к проведению терапии.

• Женщины, приостановившие заместительную терапию эстрогенами, должны рассматриваться в качестве кандидатов для проведения оценки плотности костной ткани в соответствии с показаниями, приведенными выше.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Относительное противопоказание - прием бария в течение последних 2 мес, введение рентгеноконтрастных препаратов в течение 2 последних недель, сроки выведения контрастных агентов варьируются и определяются основным заболеванием пациента.

ПОДГОТОВКА

Не требуется.

МЕТОДИКА

• Международным стандартом, по версии ВОЗ, диагноз остеопороза основывают на показателях Т-критерия -2,5 стандартных отклонения или менее в области шейки бедра.

• Референтным стандартом, на основании которого подсчитывают Т-критерии, служат показатели у белых женщин в возрасте 20-29 лет при сравнении с базой данных Национального исследования по оценке здоровья и питания III.

• Диагноз остеопороза можно устанавливать у женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте 50 лет и старше, если Т-критерий в поясничных позвонках, общем показателе, проксимальных отделах бедренных костей или в области шейки бедра составляет -2,5 или менее.

- Примечание. Другие регионы интереса в проксимальных отделах бедренных костей, включая области Варда, большого вертела, не должны использоваться для диагностики.

• В определенных обстоятельствах можно проводить диагностику с использованием 33% лучевой кости (т.е. 1/3 лучевой кости).

• Точки скелета для проведения измерений.

• Определять МПК в переднезадней проекции в поясничных позвонках и проксимальных отделах бедренных костей всем пациентам.

• Показания к исследованию костей предплечья:

◊ невозможность провести измерение или интерпретировать данные по проксимальным отделам бедренных костей и поясничному отделу позвоночника;

◊ гиперпаратиреоз (первичный, вторичный или третичный);

◊ выраженное ожирение (масса тела более 130 кг, что является весовым пределом для денситометрического стола; на некоторых аппаратах предельной массой тела для измерения является 200 кг).

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

С учетом имеющегося клинического опыта можно описывать изменения во всех областях, а диагностику проводить по общему показателю для проксимальных отделов бедренных костей и для шейки бедра. Также необходимо еще раз подчеркнуть, что окончательный диагноз всегда формулирует лечащий врач на основании большого количества показателей.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Исследование позвоночника

• Рекомендуют проводить оценку МПК в поясничном отделе позвоночника у всех пациентов.

• Желательно проводить оценку по L_I-L_{IV} для измерения МПК в поясничном отделе позвоночника.

• Необходимо использовать все позвонки, которые доступны для оценки. Нужно исключать позвонки, которые повреждены локальными структурными изменениями или артефактами. Используют оценку по трем или двум позвонкам.

• Нельзя проводить диагностику по показателям МПК с оценкой только одного позвонка. Если есть только один позвонок, который можно оценивать, диагноз нужно основывать на оценке других областей, которые можно оценить.

• Анатомически аномальные позвонки нужно исключать из анализа, если:

◊ они действительно аномальные и их оценка невозможна из-за недостаточной разрешающей способности системы;

◊ различия между позвонками больше, чем 1,0 Т-критерий, необходимо специально оценить спорный позвонок и прилежащие позвонки.

• Когда позвонок исключают из исследования, используют суммарную оценку по МПК оставшихся позвонков для определения Т-критериев.

• Исследование латеральной проекции поясничных позвонков нельзя использовать для установления диагноза, но можно использовать при мониторинге.

Исследование проксимальных отделов бедренных костей

• Рекомендуют проводить оценку МПК в проксимальных отделах бедренных костей у всех пациентов.

• Используют показатели МПК шейки бедра или общего показателя для проксимальных отделов бедренных костей, их оценивают по самому низкому показателю.

• Показатели МПК могут быть определены в любой из бедренных костей.

• В настоящее время недостаточно данных, чтобы определить, можно ли использовать общий показатель при одновременной оценке двух бедренных костей для диагностики.

На основании данных клинической практики мы считаем, что в заключении нужно указывать, есть ли изменения в области Варда и области большого вертела. Также можно отметить, что, хотя визуальные изображения при денситометриче-ских исследованиях не подходят для рентгенодиагностики, иногда при денситоме-трии впервые устанавливается предположительный диагноз, требующий дополнительного рентгенологического обследования. Другие области в проксимальных отделах, включая область Варда и область большого вертела, не следует использовать для установления диагноза.

Исследование предплечья

• Используют 33%-ный показатель для костей недоминантного предплечья. Другие области предплечья для оценки не рекомендованы.

• Рекомендовано специально обозначать изменения в ультрадистальных отделах лучевой кости, если они выражены, но не применять для диагностики.

Следует упомянуть, что использование термина «остеопения» сохраняется, но более предпочтительными в настоящее время являются термины «низкая костная масса» или «низкая костная плотность». У людей с низкой костной массой, или плотностью, не обязателен высокий риск переломов.

Оценка показателей МПК у женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте 50 лет и старше:

• предпочтительнее использовать Т-критерии;

• рекомендовано использовать денситометрическую классификацию по критериям ВОЗ.

Оценка показателей МПК у женщин до наступления менопаузы и у мужчин моложе 50 лет:

• предпочтительнее использовать Z-, а не Т-критерии;

• как критерий, который «ниже ожидаемых показателей для возраста», описывают Z-критерий, равный -2,0 или менее; Z-критерий выше -2,0 находится «в пределах ожидаемых показателей для возраста».

Остеопороз не может быть диагностирован у мужчин моложе 50 лет на основании абсолютных показателей МПК.

Критерии диагностики остеопороза ВОЗ могут использоваться у женщин в пери-менопаузе.

Референсная база Z-критериев

• Z-критерии должны быть специфическими для каждой популяции, там, где есть адекватная база данных сравнения. Для расчета Z-критериев используется расовая принадлежность пациента с его слов.

Проведение оценки минеральной плотности костной ткани в динамике

• Исследование МПК в динамике может использоваться для определения необходимости начала терапии у нелеченых пациентов, так как значительные потери костной массы могут быть показанием для начала терапии.

• Исследование МПК в динамике может служить монитором ответной реакции на проводимую терапию при выявлении увеличения или стабилизации показателей МПК.

• Исследование МПК может помочь в выявлении людей без ответной реакции на проводимую терапию, что позволит своевременно провести переоценку терапии и дополнительные исследования по выявлению вторичных причин развития остеопороза.

https://t.me/medicina_free

• Динамическое исследование должно быть проведено, когда ожидаемые изменения показателей МПК равны или превышают наименьшие значимые изменения.

• Интервалы между денситометрическими исследованиями должны определяться в соответствии с клиническим статусом каждого пациента: обычно через год после начала или изменения терапии, при более длительных интервалах в случае достижения терапевтического эффекта проводимой терапии.

• В случаях быстрой потери костной массы, как при терапии глюкокортикои-дами, возможно более частое тестирование.

В настоящие время разработано много дополнительных приложений для оценки точности при интерпретации результатов, разработаны минимальные приемлемые параметры точности при проведении исследований, например допустимые параметры наименьшего значимого изменения для каждого измеряемого отдела в отдельности. При необходимости вы можете в деталях ознакомиться с методиками в официальных положениях Международного общества клинической денси-тометрии для взрослых и детей 2013 г., изданных в январе 2014 г.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Укладка больных, заболевания и деформации позвоночника, остеофиты, каль-цификаты в области позвонков. Оценка невозможна или затруднительна у больных с выраженным сколиозом, компрессионными деформациями позвонков. Осложнения не описаны.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Количественная КТ позвонков, бедра, костей предплечья, МРТ костей предплечья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bonnick S.L. Bone Densitometry in Clinical Practice. Application and Interpretation. - 2nd ed. - Humana Press. - 411 p.
2. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. - 8th ed. - American Society for Bone and Mineral Research. - 2013. - 1078 p.

3. The International Society for Clinical Densitometry 2013 Official Positions Adult&Pediatric. - 2014. - N 1. - P. 23.

4. Vertebral fracture in osteoporosis / Ed.H. K. Genant, M. Jerdas, C. van Kuijik. - Radiology Research and Educational Foundation, 1995. - 450 p.

5. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to postmenopausal osteoporosis // World Health Organization Technical Report Series. - 1994. - N 843.

ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ РЕНТГЕНОВСКАЯ АБСОРБЦИОМЕТРИЯ (ДЕНСИТОМЕТРИЯ) «ВСЕ ТЕЛО»

Чернова Т. О.

СИНОНИМЫ

Количественный анализ состава тела с использованием двухэнергетической рентгеновской денситометрии, денситометрия всего тела.

ОБОСНОВАНИЕ

Оценка количественного состава тела с использованием DXA стали чаще использовать для клинических и научных целей. Питание, физическая активность и старение оказывают большое влияние на жировую, мышечную и соединительную ткани. Определение количественного состава тела позволяет получить важную информацию для лечения пациентов со многими состояниями, включая нервную анорексию, соматотропную недостаточность, хронические обструктивные заболевания легких, параличи и заболевания, которые способствуют мышечной атрофии (инфекцию вирусом иммунодефицита человека, заболевания печени, сердечную недостаточность, целиакию). Проведение мониторинга количественного состава тела вносит большой вклад во всестороннюю оценку показателей пациента.

Сканирование всего тела методом DXA позволяет проводить точные и воспроизводимые измерения МПК и количественного состава тела, включая оценку массы костных минералов, мышечной и соединительной ткани и процентное количество жировой ткани (рис. 3.1). Выделяют понятия «тканевое процентное количество жировой ткани» (процентное количество жира во всех тканях, за исключением костной ткани) и «регионарное процентное количество жировой ткани» (процентное количество жира во всех тканях, включая костную ткань). Эти измерения неинвазивные и проводятся быстро. Полученная доза облучения эквивалентна нескольким часам фонового облучения. При количественном анализе состава тела возможна оценка не только всего тела, но и оценка по зонам (туловище, руки, ноги). Также появились новые, косвенные оценки состава тела в андроидном и гиноидном регионах.

ЦЕЛЬ

Оценка количественного состава тела. **ПОКАЗАНИЯ**

Ожирение. Оценка количественного состава тела у данной группы пациентов имеет большое значение. У пациентов с ожирением гораздо чаще диагностируют соматическую патологию, они чаще страдают АГ и СД 2-го типа. По данным Фремингемского исследования, высокий процент жира в организме при измерении методом DXA ассоциировался с высоким процентом инвалидизации в старшем возрасте.

Нарушения пищевого поведения. Оценка количественного состава тела очень важна при клинической оценке анорексий и булимий. Клиницисты, которые лечат нервную анорексию, используют количественный анализ тела (с оценкой методом DXA), чтобы:

• оценить тяжесть заболевания при определении целевых значений как мышечной или соединительной, так и жировой ткани;

• вести мониторинг изменений количественного состава тела;

• определить эффективность лечения.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.1. Результаты исследования количественного состава тела пациентки с повышенной костной массой, первичным гипопаратиреозом в сочетании с болезнью Фара

Недостаточность гормона роста (соматотропная недостаточность). Определяя количественный состав тела посредством DXA, можно объективно оценить эффективность лечения гормоном роста во взрослом возрасте. Динамическое наблюдение за количественным составом тела полезно, когда проводят мониторинг эффектов терапии и оценивают адекватность доз гормона роста. Так, увеличение мышечной и значительное уменьшение жировой массы считают наиболее эффективными критериями действенности терапии.

Таким образом, определение количественного состава тела при DXA играет все более возрастающую роль при ведении пациентов, имеющих многие клинические нарушения, и при оценке пациентов, которые проходят курс интенсивной терапии физическими упражнениями или программу снижения массы тела. Значительное распространение различных клинических ситуаций с использованием количественного состава тела расширит использование этой важной технологической оценки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Относительными противопоказаниями считают прием барийсодержащих препаратов и проведение рентгенографии перед исследованием и в течение определенного периода времени до него (этот период времени определяют скоростью выведения рентгеноконтрастного препарата из организма конкретного пациента).

ПОДГОТОВКА

Не требуется.

МЕТОДИКА

Метод проведения исследования (двухэнергетическая рентгеновская денсито-метрия), укладка пациентов описаны в руководствах для денситометров.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Проводят описание количественного состава тела: костной, жировой ткани, подсчет количества мышечной и соединительной тканей. Нормативные данные существуют для аппаратов «Голоджик», где приводятся данные сравнения для американской популяции по проценту тканевого жира. Также существует нормативная база Американской ассоциации фитнеса, где также приводятся популяционные нормы, в том числе для детей. Также в последние годы делаются попытки количественно оценить выраженность саркопении, особенно у людей старшего возраста.

Риск заболеваний

Оценка регионарного состава тела имеет ряд важных клинических приложений. Предпочтительное перераспределение жировой массы в области туловища, а не в области передней и задней части бедер ассоциируется с повышенным риском СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, большое значение имеет оценка мышечной массы.

Питание и ожирение

Оценка количественного состава тела позволяет получить информацию об общем статусе питания и эффекте питательного или фармакологического воздействия на количественные параметры структуры органов и тканей, которая невозможна только при простом определении массы тела. При DXA точно оценивают относительное уменьшение или увеличение тощей (мышечная и соединительная ткань) и жировой массы, что позволяет проводить точную динамическую оценку состава тела.

Распределение жировой ткани

Распределение жировой ткани может быть важным независимым фактором риска многих серьезных заболеваний. Пациенты с повышенной концентрацией жира в верхней части тела (абдоминальное ожирение) находятся в группе самого высокого риска.

Старение

Старение ассоциируется с перераспределением жировых запасов и увеличением количества абдоминального жира в большей степени, чем общего жира. У людей с избыточным накоплением жировой ткани в центральном или абдоминальном регионах (увеличение количества висцерального жира) отмечают негативное влияние эффектов жировой ткани на инсулинорезистентные синдромы, СД и сердечно-сосудистые заболевания.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Мышечная масса

DXA обеспечивает зависимую от возраста оценку функционального снижения мышечной массы. Недостаточность мышечной массы для соответствующих размеров тела называется саркопенией; состояние, ассоциирующееся с нарушениями походки и баланса, - мышечной слабостью. Эти типы функциональной недостаточности увеличивают склонность к падениям, что в совокупности со сниженной МПК и хрупкостью скелета может быть основным фактором риска остеопороти-ческих переломов в старшем возрасте.

Осложнения

Не отмечено.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

МРТ со специальными программами оценки висцеральной жировой ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bonnick S.L. Bone Densitometry in Clinical Practice. Application and Interpretaion. - 2nd ed. - Humana Press, 2004. - 411 p.

2. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. - 8th ed. - American Society for Bone and Mineral Research, 2013. - 1078 p.

3. Salmone L.M. et al. Measurements of fat mass using DEXA: a validation study in elderly adults // J. Appl. Physiol. - 2000. - Vol. 89. - P. 345-352.

4. The International Society for Clinical Densitometry 2013 Official Positions Adult&Pediatric. - 2014. - N 1. - P. 23.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Ремизов О.В.

КТ - один из видов рентгенологического исследования, которое выполняют, проводя непрямое измерение ослабления, или затухания, рентгеновского излучения из различных положений, определяемых вокруг обследуемого больного.

СИНОНИМЫ

Рентгеновская КТ.

ОБОСНОВАНИЕ

КТ считают одним из важнейших достижений современной диагностической и интервенционной радиологии, прорывом в этой области. Первый клинический томограф был создан Г. Хаунсфилдом для исследования головы и установлен в 1971 г. в одной из больниц Уимблдона (Великобритания). В 1989 г. появление спирального КТ вызвало дальнейшее быстрое развитие этого метода диагностики, привело к созданию техники 3D-изображения, КТ-ангиографии, и, наконец, появление мультиспиральной КТ превратило КТ из метода получения аксиальных изображений в метод, который позволяет создавать изображения высокого качества в производных плоскостях и образует основу для все расширяющегося ряда трехмерных приложений, включая виртуальную эндоскопию и коронарографию.

Неинвазивность, высокая технологичность, отсутствие противопоказаний к проведению нативного (без контрастирования) исследования определяют значение КТ в диагностике заболеваний надпочечников. Этот метод позволяет получить прямое изображение надпочечников и четко определить их форму, величину, структуру, расположение и взаимоотношение с другими органами, выявить в них патологические образования. УЗИ уступает КТ по указанным характеристикам (рис. 3.2).

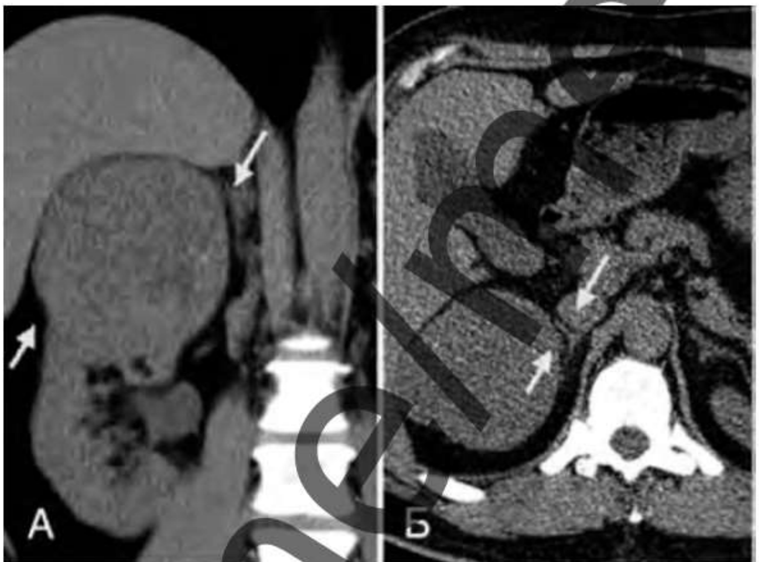


Рис. 3.2. Опухоль почки (А), принятая при ультразвуковом исследовании за объемное образование надпочечника. На аксиальном срезе виден оттесненный надпочечник (Б)

ЦЕЛЬ

• Выявление патологических изменений в надпочечниках (объемных образований, гиперплазии, атрофии) и их топическая диагностика.

• Дифференциальная диагностика между доброкачественными и злокачественными новообразованиями надпочечников.

https://t.me/medicina_free

• Установление инвазивности образований по отношению к окружающим тканям и органам.

ПОКАЗАНИЯ

• Избирательная КТ надпочечников показана при нарушении их функции.

• Исключение метастатических поражений надпочечников.

• Дифференциальная диагностика случайно выявленных образований надпочечников.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выделяют относительные показания к выполнению КТ с внутривенным усилением и без него.

• Относительное противопоказание к КТ без внутривенного введения контрастного вещества - беременность.

• Относительные противопоказания к КТ с внутривенным введением контрастного вещества.

◊ Повышенный риск развития нефропатии, вызванной контрастным веществом. Нефропатия, вызванная контрастным веществом, - повышение уровня креатинина сыворотки крови на 25% и более относительно исходного уровня в течение 2-3 сут после проведения исследования. Йодсодержащие контрастные вещества воздействуют на почечную гемодинамику и оказывают прямое токсическое действие на почечные канальцы.

◊ Факторы риска развития нефропатии, вызванной контрастным веществом: - ДН;

- почечная недостаточность; - сердечная недостаточность; - дегидратация;

- недавнее введение контрастного вещества; - значительный объем вводимого вещества.

◊ Тиреотоксикоз. При КТ с контрастированием в организм поступает до 2-3 мг свободного йода (в 10-40 раз больше минимальной суточной потребности) и высвобождается в первые сутки после исследования еще 3,5-5 мг. Пациентов с диффузным токсическим зобом, автономной аденомой, папиллярным или фолликулярным РЩЖ относят к группе высокого риска развития йод-индуцированного тиреотоксикоза.

◊ Аллергия на йодсодержащие препараты.

ПОДГОТОВКА

Специальной подготовки пациента к исследованию без контрастирования не требуется.

Проведение компьютерного томографического исследования с в/в контрастным усилением

Подготовка пациента к исследованию заключается в получении информированного согласия больного на его проведение; в оценке риска развития нефропатии, вызванной контрастным веществом; проведении подготовительных мероприятий, если нет возможности выполнить альтернативные методы визуализации у больных с умеренным и высоким риском развития нефропатии, вызванной контрастным

веществом; в профилактике тиреотоксикоза у пациентов с заболеваниями щитовидной железы и в подготовке пациентов с аллергией к контрастным веществам.

ЭТАПЫ ПОДГОТОВКИ

• Информированное согласие пациента на проведение исследования.

• Оценка риска развития нефропатии, вызванной контрастным веществом. При нормальной функции почек (уровень креатинина сыворотки крови

≤130 мкмоль/л) нет противопоказаний к выполнению контрастирования со стороны почек.

У пациентов с факторами риска рассчитывают клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта:

$K_{кр}$ (мл/мин) = (140 - возраст пациента) × масса тела (кг)/ [креатинин сыворотки (мкмоль/л) × 0,81 (у мужчин) или × 0,85 (у женщин)].

◊ Группы больных по степени риска развития нефропатии, вызванной контрастным веществом:

- группа высокого риска (клиренс креатинина <25 мл/мин или 25-50 мл/мин при наличии других факторов риска);

- группа умеренного риска (клиренс креатинина 25-50 мл/мин или 50-75 мл/мин при наличии других факторов риска). ◊ У пациентов с высоким или умеренным риском нефропатии, вызванной

контрастным веществом, решают вопрос о возможности альтернативных методов визуализации (УЗИ, МРТ).

• Подготовительные мероприятия в случаях, когда нет возможности выполнить альтернативные методы визуализации у больных с умеренным и высоким риском развития нефропатии, вызванной контрастным веществом:

◊ отмена НПВС и дипиридамола за 2-3 сут до исследования;

◊ отмена диуретиков и ингибиторов ацетилхолинэстеразы за 1 сут;

◊ проведение в/в гидратации: - пациентам с умеренным риском развития нефропатии, вызванной контрастным веществом, осуществляют в/в инфузию 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 1-1,5 мл/кг/ч (в зависимости от объема инфузии), начиная за 4 ч до исследования и продолжая в течение 8-12 ч после него;

- пациентам с высоким риском развития нефропатии, вызванной контрастным веществом, - 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 1-1,5 мл/кг/ч (в зависимости от объема инфузии), начиная за 12 ч до исследования и продолжая в течение 12-24 ч после него;

◊ использование неионных контрастных средств в минимальном количестве;

◊ прекращение приема метформина за 1-2 дня до исследования и в течение 2 дней после него. Можно возобновить прием препарата, если уровень креатинина находится в пределах нормы;

◊ контроль за уровнем креатинина после исследования и продолжение гидратации до достижения исходных его значений;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ контроль за диурезом (необходимо, чтобы количество выделенной мочи превышало количество выпитой жидкости);

◊ в некоторых публикациях для профилактики нефропатии, вызванной контрастным веществом, рекомендуют использовать ацетилцистеин: 600 мг за день до исследования и 600 мг после исследования.

• Подготовка пациентов с аллергией к контрастным веществам:

◊ назначают глюкокортикоиды (метилпреднизолон по 40-50 мг за 12 и 2 ч до исследования) и/или антигистаминные средства (дифенгидрамин 50 мг в/в непосредственно перед исследованием).

• Контрастное усиление при КТ у больных папиллярным или фолликулярным РЩЖ значительно снижает эффективность радиойодтерапии (РЙТ) на протяжении 2-3 мес. Сцинтиграфия щитовидной железы малоинформативна в течение 3-6 нед после КТ с контрастным веществом.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Надпочечники необходимо сканировать тонкими срезами (предпочтительно 1,5 мм, но не более 3 мм), коллимацией 0,5-1,25 мм. Для просмотра изображений обычно используют аксиальные, корональные, иногда и сагиттальные срезы.

Для контрастного усиления выполняют болюсное введение 100 мл контрастного вещества (минимальное его количество составляет 50 мл). Как правило, сканирование выполняют в артериальной, венозной и отсроченной фазах (с задержкой на 10 мин). У больных с феохромоцитомой сканирование выполняют по крайней мере от уровня диафрагмы до бифуркации аорты.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Надпочечники в норме

Надпочечники - парный эндокринный орган, расположенный в забрюшинном пространстве над верхними полюсами почек на уровне XI-XII грудных позвонков. Возможны варианты расположения надпочечников: высоко, вблизи печени, низко у ворот почек и др.

На аксиальных срезах левый надпочечник чаще имеет треугольную или инвертированную Y-образную форму, правый - линейную форму (в виде стрелы, запятой). Длина надпочечников составляет 2,1-2,8 см (может достигать 5 см); правый обычно несколько длиннее левого; левый несколько шире правого. Толщина ветвей, или ножек, левого надпочечника может составлять до 5-6 мм на аксиальных срезах, толщина ветвей правого 3-5 мм.

На нативных КТ-срезах корковый, мозговой слой и капсула надпочечников не визуализируются. Интенсивность и структура тени надпочечников меньше интенсивности тени почек: структура тени надпочечников гомогенная, реже ячеисто-зернистая. Плотность надпочечников находится в пределах 15-25 Н (единицы Хаунсфилда), контуры их четкие, ровные. Они обычно отчетливо дифференцируются от окружающей жировой клетчатки, диафрагмы, почек, печени, нижней полой вены, селезеночной вены, аорты, поджелудочной железы, тонкой кишки. Не исключено выявление добавочных надпочечников, которые могут располагаться как внутри-, так и забрюшинно.

Гиперплазия надпочечников

Из патологических изменений чаще всего выявляют гиперплазию надпочечников, которую принято подразделять на диффузную и микро- и макронодулярную, двустороннюю и одностороннюю.

Диффузная гиперплазия надпочечников характеризуется увеличением надпочечника или надпочечников: утолщением ножек, увеличением длины и плотности; структура может становиться негомогенной, а контур - нечетким. Диффузную гиперплазию выявляют при:

• АГ;

• СПКЯ;

• болезни Иценко-Кушинга (гиперплазию надпочечников выявляют в 70% случаев, у 20-25% из этих больных формируется узелковая гиперплазия, или аденоматоз);

• врожденной дисфункции коры надпочечника [гиперплазия носит двусторонний характер, часто выявляют заметное опухолеподобное увеличение надпочечников при сохранении их формы (рис. 3.3)].



Рис. 3.3. Врожденная дисфункция коры надпочечников. Стрелками обозначены надпочечники

https://t.me/medicina_free

Микро- и макронодулярная гиперплазия надпочечников

Веретенообразное утолщение надпочечников с наличием узелков (обычно >0,25 см) - микронодул или грубое опухолевидное увеличение размеров расценивают как макронодулярную гиперплазию *(macronodular hyperplasia)*. При этом надпочечники теряют свою форму, контуры становятся неровными (рис. 3.4).

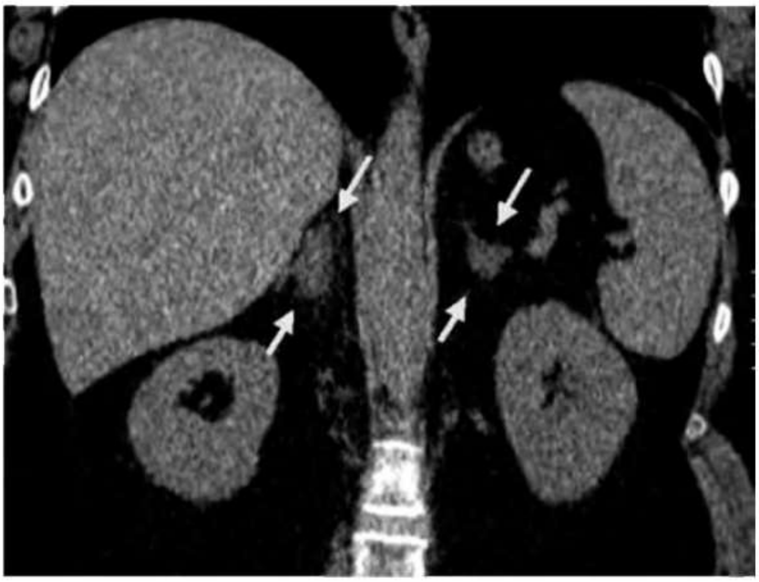


Рис. 3.4. Двусторонняя узелковая гиперплазия надпочечников при болезни Иценко-Кушинга. Стрелками обозначены надпочечники

У пациентов с болезнью Иценко-Кушинга наличие узелковой гиперплазии может свидетельствовать об автономной гиперпродукции гормонов надпочечниками.

В отечественной литературе у лиц, страдающих болезнью Иценко-Кушинга, выделяют аденоматоз - выраженную узловатость, которая также возникает вторично (рис. 3.5). При этом патологическом состоянии, в отличие от первично развившихся аденом или аденокарцином, выявляют гиперплазию ткани надпочечников, что на сканах проявляется в виде утолщения ножек, обычно в месте отхождения их от тела надпочечников. Чаще изменения более выражены в левом надпочечнике, и, в отличие от УЗИ, КТ позволяет их визуализировать практически у всех пациентов.

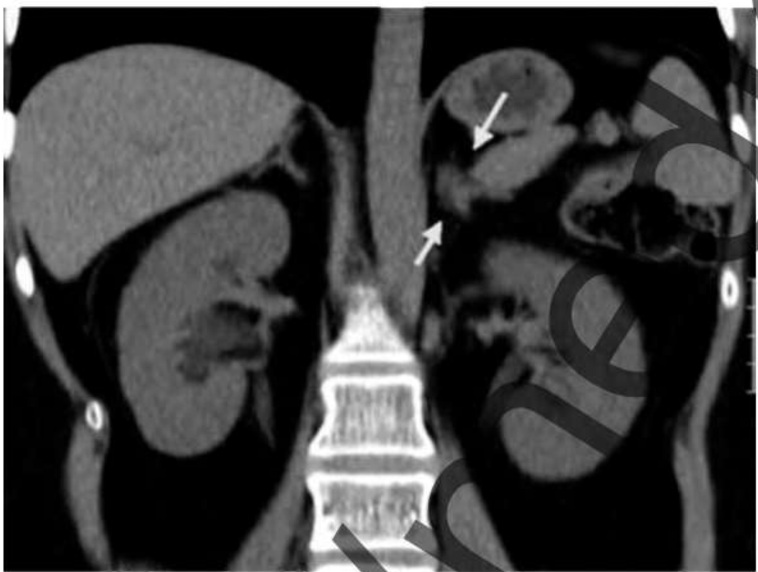


Рис. 3.5. Гиперплазия надпочечников с аденоматозом слева при болезни Иценко-Кушинга. Стрелками обозначены надпочечники

Аденомы надпочечников

Как гормонально-активные, так и функционально неактивные аденомы имеют округлую, овоидную или веретенообразную форму (реже) и четкие, ровные контуры. В случае гетерогенного увеличения, неправильной формы или инфильтрации в соседние органы можно думать о метастатическом поражении или раке надпочечников (рис. 3.6). Обычно наличие в таких образованиях участков пониженной плотности, особенно в центральной части, расценивают как распад. Следует отметить, что при отсроченном сканировании с задержкой на 10 мин «вымывание» контрастного вещества менее чем на 40% может указывать на злокачественную природу образования.

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.6. Рак надпочечника с прорастанием опухоли в почку **Виды аденом надпочечников**

Выделяют гормонально-активные аденомы и гормонально-неактивные образования надпочечников.

• **Гормонально-активные аденомы.** При гормонально-активных аденомах и аденокарциномах в 65-85% случаев выявляют атрофию контралатераль-ного надпочечника, которая чаще возникает у больных с длительным течением заболевания и большей выраженностью гормональной активности, что сопровождается уменьшением размеров и интенсивности тени надпочечника.

Синдром Иценко-Кушинга (кортикостерома). На КТ-сканах аденомы имеют несколько неоднородную структуру, в большей части довольно высокую плотность (25-45 Н), чередующуюся с участками более низкой плотности (рис. 3.7).

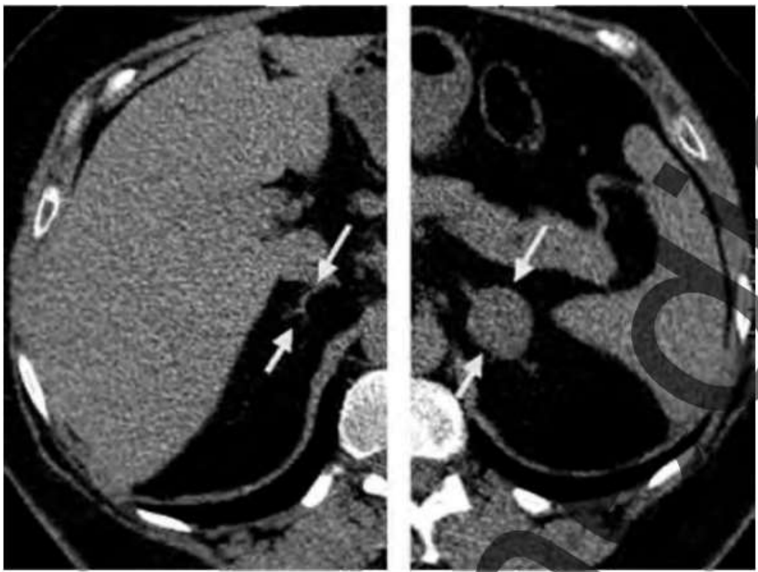


Рис. 3.7. Кортикостерома левого надпочечника. Атрофия контралатерального надпочечника

Синдром Конна (альдостерома). Для аденом на компьютерных срезах характерны гомогенная структура и довольно низкая плотность - менее 15-20 Н (рис. 3.8). Вследствие невысокой плотности альдостеромы не столь контрастны, как другие аденомы; создается впечатление нерезкой выраженности границ этих образований. Низкая плотность альдостером обусловлена высоким содержанием липидов. При контрастном усилении, в отличие от кист, плотность их повышается на 10 Н и более.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

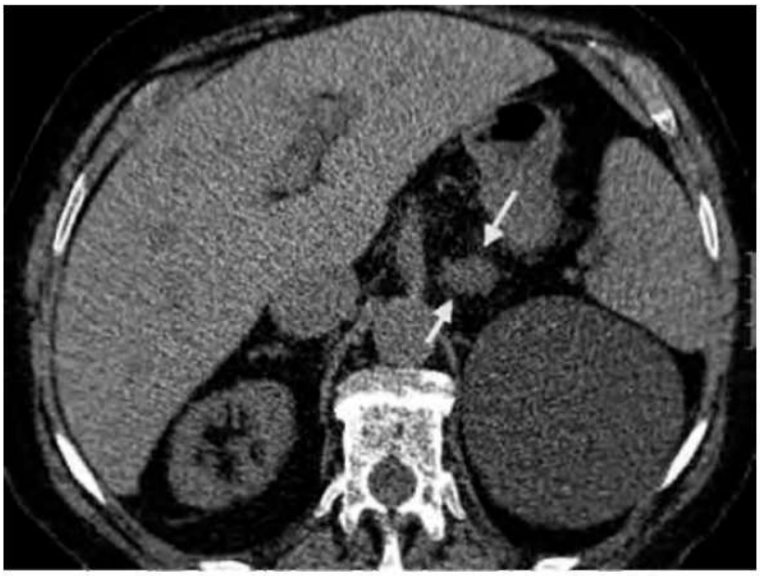


Рис. 3.8. Альдостерома левого надпочечника, дорсально - большая киста почки (сравните визуально плотность окружающих тканей и образований)

Феохромоцитомы. Для них характерна высокая плотность (15-45 Н и более). У большей части феохромоцитом (до 75%) структура неоднородная, с участками пониженной плотности, некроза, кистозных изменений и кальцинатами (рис. 3.9).

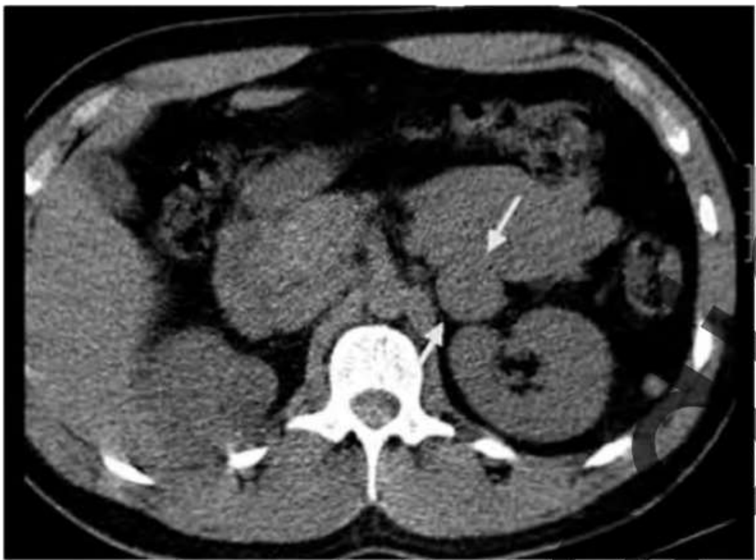


Рис. 3.9. Феохромоцитома до контрастного усиления

◊ Отличительная особенность феохромоцитом - довольно хорошее накопление контрастного вещества в артериальной и венозной фазе в той части новообразования, где нет участков некроза, кистозных изменений (рис. 3.10).



Рис. 3.10. Феохромоцитома в артериальной фазе контрастного усиления

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ Диагностика вненадпочечниковых хромаффином. Учитывая, что у 10% больных наблюдают множественную локализацию новообразований из хромаффинной ткани, необходимо тщательно изучить КТ-изображения брюшной и грудной полости. **Параганглиомы** чаще всего возникают в симпатическом стволе парааорталь-но, в органе Цукеркандля.

Хемодектомы. Для диагностики этой часто встречающейся вненадпоченико-вой хромаффиномы информативна КТ-ангиография сонных артерий.

◊ Ниже приведено наблюдение пяти хромаффином у пациента с ранее удаленным правым надпочечником по поводу феохромоцитомы. В связи с клинико-гормональными данными рецидива феохромоцитомы проведена КТ. Компенсаторно-гиперплазированный левый надпочечник приняли за феохромоцитому и удалили (рис. 3.11).



Рис. 3.11. Ошибочно принятый за феохромоцитому компенсаторно-гиперплазированный надпочечник

◊ Отсутствие морфологических данных за новообразование, сохранение соответствующей клинической картины послужили поводом для повторного проведения исследования, при котором выявлено пять вненадпочеч-никовых хромаффином (рис. 3.12).

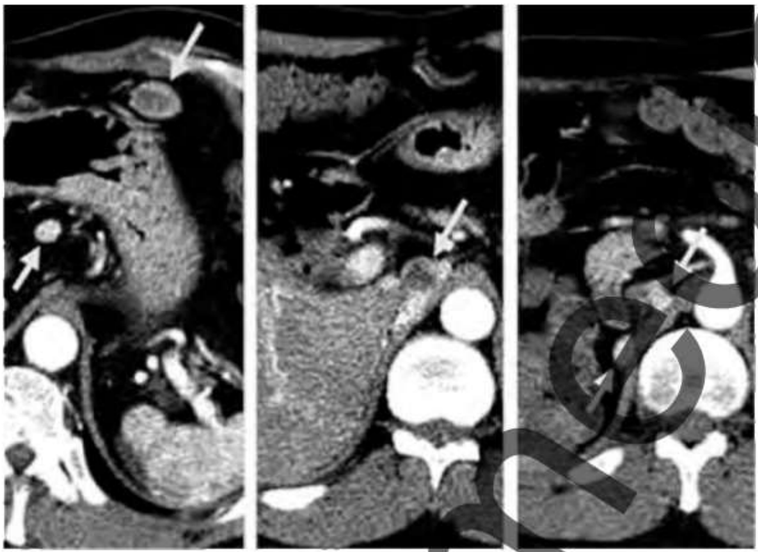


Рис. 3.12. Множественные хромаффиномы на уровне Th11 - L1 в артериальной фазе контрастирования

Нейробластома, ганглионейробластома и ганглионейрома, так же

как и феохромоцитома, исходят из мозгового слоя надпочечников или симпатических ганглиев. Первые две опухоли имеют КТ-признаки злокачественности, их несколько чаще выявляют у детей.

• Гормонально-неактивные образования надпочечников. Чаще всего такие образования происходят из жировой ткани: липомы, миелолипомы, липо-саркомы. В диагностике таких образований большую помощь оказывает определение КТ-плотности. **Липомы** состоят полностью из жировой ткани, и их плотность обычно находится в пределах 20-90 Н. Для них характерны округлая форма, четкие и ровные контуры, гомогенная структура.

Миелолипома (фибролипома) за счет соединительнотканных элементов имеет пеструю структуру; ее плотность находится в пределах 10-60 Н.

Липосаркома. Для нее характерно преобладание жировой ткани в образованиях, которые имеют тяжистый или солидный компонент мягкотканной плотности.

Непаразитарные кисты

Такие кисты выявляют относительно часто. Нередко непаразитарные кисты, особенно возникшие вследствие кровоизлияния, принимают за кортикостеромы при болезни Иценко-Кушинга, альдостеромы и др.

Виды непаразитарных кист.

t.me/medicina_free

• истинные кисты: ◊ эпителиальные; ◊ эндотелиальные;
• ложные кисты:

◊ вследствие кровоизлияния;

◊ лимфогенного происхождения. Кисты имеют округлую или овоидную форму, четкий, ровный наружный и внутренний контур (рис. 3.13). Их содержимое гомогенное, плотность обычно не превышает 15 Н, за исключением кист с высокой концентрацией белка, например, при нагноении, наличии гемосидерина (плотность может достигать 35-40 Н). При краевом обызвествлении стенок диагностика кист облегчается. При внутривенном контрастировании кисты не накапливают контрастное вещество и плотность их существенно не меняется (увеличивается не более чем на 5-8 Н за счет суммирующего эффекта).



Рис. 3.13. Непаразитарная киста правого надпочечника

Эхинококковая киста

Для эхинококковой кисты характерны ровные стенки и довольно толстая оболочка (2-4 мм), которая со временем обызвествляется (рис. 3.14, 3.15). Нередко определяют перегородки с дочерними пузырями, в центральной части которых плотность на 5-10 Н меньше, чем в материнском. По данным КТ распознать такие кисты сложно до наступления обызвествления и выявления дочерних пузырей.



Рис. 3.14. Эхинококковая киста в левом надпочечнике до контрастирования

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.15. Эхинококковая киста в левом надпочечнике в артериальной фазе контрастирования **Гипокортицизм**

При вторичном гипокортицизме надпочечники всегда уменьшены в размерах, при первичном они уменьшены у большинства больных.

При первичном гипокортицизме чаще всего на КТ-сканах уменьшение надпочечников (рис. 3.16) обусловлено деструктивными изменения, что объясняется аутоиммунным процессом, значительно реже грибковым поражением. У некоторых больных с первичным гипокортицизмом выявляют только участки обызвествления (КТ-плотность свыше 90 Н). При туберкулезном поражении обызвествление обычно двустороннее, для кальцинированных казеозных масс характерна крапчатая структура.

Обызвествление в надпочечниках может происходить при кровоизлияниях (в кисты, аденомы; при АГ; ротации и травмах надпочечников; перенесенном синдроме Уотерхауса-Фридериксена и др.), жировом некрозе, болезнях накопления.

У больных первичным гипокортицизмом надпочечники могут не визуализироваться, а в их проекции могут возникать объемные образования (гистоплазмоз, лимфома, метастатические злокачественные образования).

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Чувствительность и специфичность КТ в дифференциальной диагностике аденом и неаденоматозных образований надпочечников превышает 95%.

Чувствительность и специфичность КТ-сканирования при поиске хромаффином составляет 60-75%.



Рис. 3.16. Уменьшенные надпочечники при гипокортицизме

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

На результаты исследования влияют тип компьютерного томографа (предпочтительна мультиспиральная КТ), используемая методика обследования, квалификация врача-рентгенолога.

ОСЛОЖНЕНИЯ

При проведении КТ без контрастного усиления осложнений не возникает.

В определенных группах пациентов при контрастном усилении могут возникать осложнения: нефропатия, вызванная контрастным веществом, йод-индуцированный тиреотоксикоз, аллергические реакции.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

УЗИ и МРТ несколько уступают мультиспиральной КТ в диагностике патологии надпочечников.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д. Компьютерная томография поджелудочной железы и органов забрюшинного пространства. - 2-е изд. - М.: Русский врач, 2002. - 357 с.

2. Прокоп М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: в 2 т. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - Т. 1. - 413 с.

3. Прокоп М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: в 2 т. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - Т. 2. - 710 с.

4. Хофер М. Компьютерная томография: Базовое руководство. - М.: Медицинская литература, 2006. - 208 с.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГИПОФИЗА

Воронцов А.В.

СИНОНИМЫ

Ядерно-магнитная резонансная томография.

ОБОСНОВАНИЕ

МРТ - наиболее информативный метод лучевой диагностики, позволяющий выявить даже самые незначительные структурные изменения гипоталамо-гипофизарной области.

ЦЕЛЬ

Топическая диагностика патологических изменений гипофиза при различной эндокринной патологии.

ПОКАЗАНИЯ

Симптомы эндокринных заболеваний, вызванных опухолевым или неопухолевым патологическим процессом гипоталамо-гипофизарной системы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Все противопоказания разделяют на абсолютные и относительные. Абсолютные противопоказания

• Наличие искусственных водителей ритма.

• Наличие в теле металлических имплантатов, осколков и других металлических предметов.

Относительные противопоказания

• Беременность (I, II триместр).

• Крайне тяжелое состояние.

• Клаустрофобия.

• Эпилепсия.

• Невозможность больного сохранять неподвижность.

ПОДГОТОВКА

Специальной подготовки не требуется. В ряде случаев необходима психологическая подготовка, помогающая преодолеть боязнь замкнутого пространства, а также сохранить неподвижность больного во время исследования.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Наилучших результатов при исследовании гипофиза достигают, используя томографы с напряженностью магнитного поля не менее 0,5 Тл. Алгоритм МРТ-исследования:

• T1-SE, сагиттальные и фронтальные срезы толщиной 2-3 мм;

• T2-TSE, аксиальные срезы толщиной 4 мм, сагиттальные и фронтальные срезы толщиной 2-3 мм;

• постконтрастные T1-SE, аксиальные, сагиттальные и фронтальные срезы толщиной 3 мм.

Томограммы во всех трех плоскостях необходимы для правильной интерпретации результатов исследования. Т1-взвешенные изображения дают возможность оценить структуру адено- и нейрогипофиза, состояние воронки гипофиза, а Т2-взвешенные изображения лучше выявляют контраст между мягкотканными структурами и ликворными пространствами, а также определяют латеральные границы турецкого седла и кавернозные синусы.

Исследования с контрастным усилением выполняются с использованием парамагнитного контрастного препарата в дозе 0,05-0,1 ммоль/кг массы тела. Оптимальные изображения можно получить только в течение первых 5 мин после введения контраста. Использование дозы 0,05 ммоль/кг позволяет лучше выявлять разницу между скоростью и интенсивностью накопления контрастного препарата тканью аденогипофиза и аденомы.

Другой вариант исследования с контрастным усилением - динамическое исследование, проводимое с помощью быстрых последовательностей, позволяющих получить информацию о накоплении контрастного препарата уже в первые секунды после его введения. Чувствительность данного метода несколько превышает таковую традиционной методики, тогда как специфичность оказывается ниже из-за более частых ложноположительных результатов, чему способствует существующая в норме неравномерность накопления контраста тканью аденоги-пофиза.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

При интерпретации результатов МРТ-исследования необходимо оценить размеры, форму и структуру гипофиза, ответить на вопрос о наличии аденомы гипофиза или другого образования турецкого седла, а также об аномалии строения гипофиза, воронки гипофиза и гипоталамо-гипофизарной области в целом.

Магнитно-резонансная томография гипофиза в норме

https://t.me/medicina_free

Во фронтальной плоскости форма гипофиза близка к прямоугольной. Нижний контур повторяет форму дна турецкого седла, верхний может быть выпуклым, вогнутым или горизонтальным. В сагиттальной проекции гипофиз, как правило, имеет эллипсоидную форму; в большинстве случаев хорошо дифференцируются его передняя (изоинтенсивная) и задняя (гиперинтенсивная) доли. Сагиттальный и поперечный размеры в большинстве случаев определяются размерами турецкого седла, в то время как вертикальный размер - наиболее вариабельный и чаще всего изменяется при патологии гипофиза. Нормальный вертикальный размер гипофиза обычно находится в пределах 4-8 мм. Однако в период полового созревания у девочек физиологическая гипертрофия аденогипофиза иногда может приводить к увеличению его вертикального размера до 9-10 мм. В III триместре беременности и сразу после родов вертикальный размер гипофиза может достигать 12 мм.

На фронтальных срезах гипофиз обычно выглядит симметричным, хотя некоторая его асимметрия нередко встречается у здоровых людей и сама по себе не выступает признаком какой-либо патологии. Воронка гипофиза чаще всего располагается по средней линии, тем не менее в норме возможны небольшие ее отклонения, не сопровождающиеся изменениями структуры гипофиза и другими признаками патологии гипоталамо-гипофизарной области (рис. 3.17).

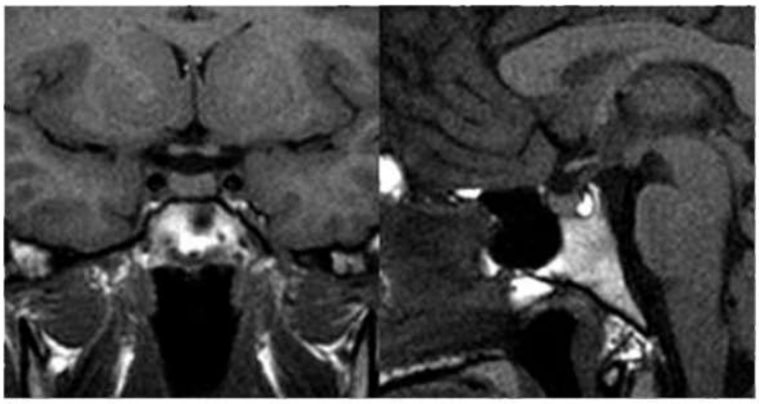


Рис. 3.17. Гипофиз в норме (фронтальный и сагиттальный срезы, Т1-взвешенные изображения)

Магнитно-резонансная томография при аденомах гипофиза

Опухоли, максимальные размеры которых не превышают 1 см, называют микроаденомами, а образования размером более 1 см - макроаденомами. Аденомы размером свыше 3 см иногда называют гигантскими аденомами гипофиза.

Аденомы, не выходящие за пределы турецкого седла, называют эндоселлярны-ми (рис. 3.18, 3.19).

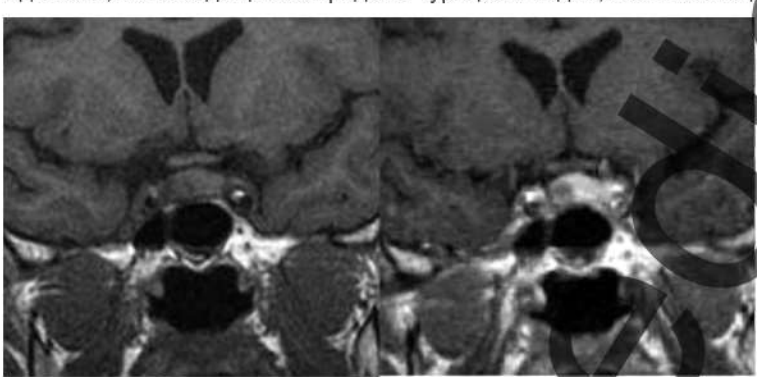


Рис. 3.18. Эндоселлярная аденома гипофиза (фронтальный пре- и постконтрастные срезы, Т1-взвешенные изображения)

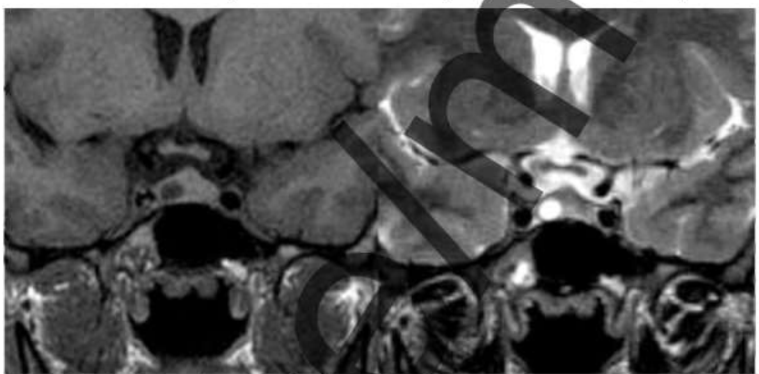


Рис. 3.19. Эндоселлярная кистозная аденома гипофиза (фронтальные срезы, Т1- и Т2-взвешенные изображения)

В соответствии со взаимным расположением турецкого седла и окружающих его анатомических структур различают несколько форм экстраселлярного роста аденом гипофиза (рис. 3.20).

Формы экстраселлярного роста аденом гипофиза:

- **супраселлярное распространение** - в супраселлярную цистерну с компрессией перекреста зрительных нервов и прорастанием в третий желудочек;
- **параселлярное (латероселлярное) распространение** - в кавернозные синусы;
- **инфраселлярное распространение** - в пазуху основной кости;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• **ретроселлярное распространение -** разрушение спинки турецкого седла и прорастание в цистерну моста;

• **антеселлярное распространение -** в медиобазальные отделы лобных долей, в ячейки решетчатого лабиринта и носовые ходы.

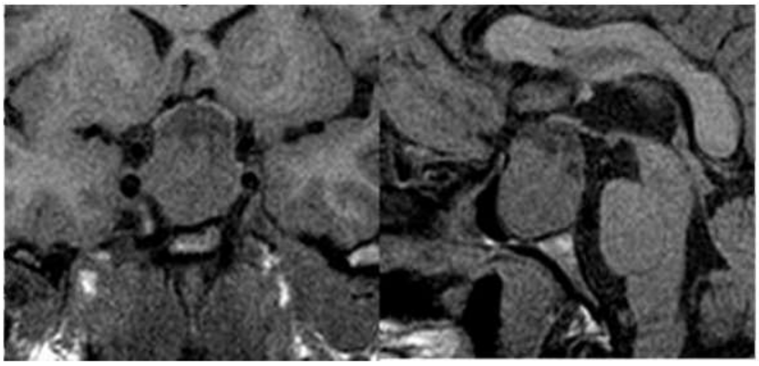


Рис. 3.20. Макроаденома гипофиза с супра- и инфраселлярным ростом (фронтальный и сагиттальный срезы, Т1-взвешенные изображения)

Сигнал от ткани аденом гипофиза часто отличается от сигнала ткани аденоги-пофиза. Поскольку ткань опухоли обычно избыточно гидратирована, она гипоин-тенсивна на Т1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивна на Т2-взвешенных изображениях. Однако это изменение сигнала иногда бывает незначительным, что затрудняет визуализацию опухоли.

МРТ позволяет оценить не только размер, форму и распространение образования, но и его внутреннюю структуру, выявить наличие участков кистозной дегенерации, а также геморрагий.

Визуализация микроаденом гипофиза во многом зависит от характеристик магнитно-резонансного сигнала от ее ткани и накопления контрастного препарата. В сложных случаях о наличии аденомы судят по косвенным признакам (очаговая неоднородность структуры гипофиза, смещение воронки гипофиза, асимметрия гипофиза, выбухание его контура, деформация дна турецкого седла). Эти признаки не могут служить основанием для уверенной постановки диагноза, их следует анализировать наряду с особенностями клинической картины и результатами динамического наблюдения.

Магнитно-резонансная томография при других опухолях турецкого седла

К наиболее часто встречающимся опухолям области турецкого седла относят краниофарингиомы, менингиомы, герминомы. Цель МРТ в таких случаях заключается в определении формы, размеров опухоли, ее структуры и взаимоотношения с окружающими анатомическими образованиями.

Магнитно-резонансная томография при синдроме «пустого» турецкого седла

Термин «пустое» турецкое седло используют для описания состояния, при котором происходит пролапс цистерны перекреста в полость турецкого седла. Причиной этого явления может быть врожденный или приобретенный дефект диафрагмы седла, а также повышение давления в супраселлярной цистерне. При этом гипофиз истончен и «распластан» по дну турецкого седла; на сагиттальных томограммах он имеет форму серпа толщиной менее 2-3 мм (рис. 3.21).

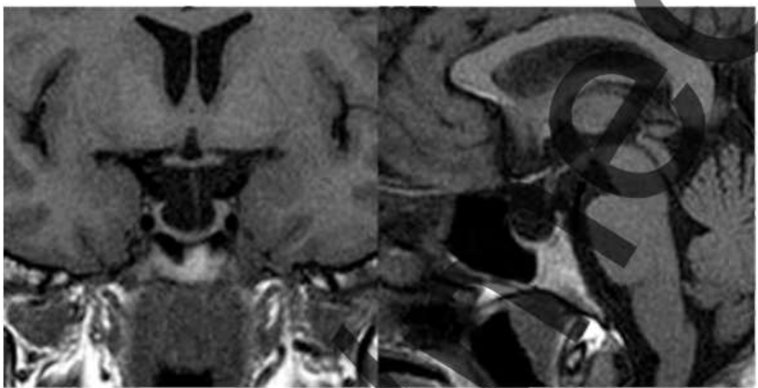


Рис. 3.21. «Пустое» турецкое седло (фронтальный и сагиттальный срезы, Т1-взвешенные изображения)

Магнитно-резонансная томография у больных с несахарным диабетом

Применение МРТ в диагностике несахарного диабета направлено на выявление опухолевых или воспалительных поражений гипоталамо-гипофизарной области. Чаще всего причиной несахарного диабета выступают краниофарингиомы, герми-номы, глиомы, несколько реже эндосупраселлярные опухоли гипофиза.

При идиопатическом несахарном диабете в большинстве случаев при выполнении МРТ обнаруживают отсутствие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на Т1-взвешенных изображениях, что обусловлено отсутствием гранул вазопрес-сина в задней доле гипофиза.

Картина гипоталамо-гипофизарной области у больных с врожденным дефицитом гормона роста на МРТ полиморфная; при этом встречаются следующие варианты строения гипоталамо-гипофизарной области:

• эктопия нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и гипоплазией или аплазией гипофизарной ножки (40%) (рис. 3.22);

• гипоплазия гипофиза (28%);

• «пустое» турецкое седло (22%);

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

• нормальное строение (10%).

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Чувствительность и специфичность МРТ в диагностике основных видов патологии гипофиза, по разным данным, составляют от 90 до 99%, а в некоторых случаях - 100%.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

При проведении исследования по принятым методикам качество изображений прежде всего зависит от неподвижности больного во время исследования.

ОСЛОЖНЕНИЯ

При отсутствии противопоказаний к проведению МРТ осложнений не отмечается.



Рис. 3.22. Эктопия нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и гипоплазией или аплазией гипофизарной ножки при врожденном дефиците гормона роста (сагиттальные срезы, Т1-взвешенные изображения)

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Рентгеновская КТ существенно уступает МРТ в диагностике патологии гипофиза, хотя и позволяет проводить тонкую визуализацию селлярной области, особенно при использовании современных мультисрезовых томографов с широкими возможностями мультипланарной реконструкции изображений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И. и др. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в диагностике аденом гипофиза: Учебное пособие для врачей. - М., 2004. - 57 с.

2. Дедов И.И. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников. - М.: Медицина, 1997. - 159 с.

3. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине. - 3-е изд. - Blackwell Scientific Publications, 1993.

4. Elster A.D. Imaging of the sella: Anatomy and pathology // Semin. UltrasoundCT MR. - 1993. - Vol. 14. - P. 182-194.

5. Giacometti A.R. et al. Comparison of full-and half-dose gadolinium-DTPA: MR imaging of the normal sella // Am.J. Neuroradiol. - 1993. - Vol. 14. - P. 123-127.

6. Herder W.W., Lamberts W.J. Imaging of pituitary tumors // Clin. Endocrinol.

Metabolism. - 1995. - Vol. 9. - P. 367-390.

7. Shellock F.G., Kanal E. Magnetic resonance: bioeffects, safety, and patient management. - Raven Press, 1994. - 276 p.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

НАДПОЧЕЧНИКОВ

Воронцов А.В.

СИНОНИМЫ

Ядерно-магнитная резонансная томография.

ЦЕЛЬ

Топическая диагностика патологических изменений надпочечников.

ПОКАЗАНИЯ

МРТ - один из наиболее информативных методов лучевой диагностики, позволяющий выявить патологические изменения надпочечников.

https://t.me/medicina_free

Показана при наличии симптомов эндокринных заболеваний, вызванных опухолевым или неопухолевым патологическим процессом надпочечников.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

• Абсолютные:

наличие искусственных водителей ритма;

наличие металлических имплантатов, осколков и других металлических предметов.

• Относительные:

беременность (I и II триместр); крайне тяжелое состояние; клаустрофобия; эпилепсия;

невозможность со стороны пациента сохранять неподвижное положение во время исследования.

ПОДГОТОВКА

Специальной подготовки не требуется. В ряде случаев необходима психологическая подготовка, чтобы пациент преодолел боязнь замкнутого пространства, а также сохранил неподвижность во время исследования.

МЕТОДИКА

МРТ органов забрюшинного пространства - сложная задача, поскольку размеры надпочечников относительно невелики, а качество изображения ухудшается из-за артефактов от дыхания и кровотока.

• Чтобы получить максимальную информацию о размерах и форме надпочечников и их взаимоотношениях с окружающими органами, наиболее целесообразно проведение исследования в аксиальной и фронтальной плоскостях с толщиной среза 4-5 мм (чаще 5 мм) с получением T1- и T2-взвешенных изображений, причем T2-изображения обычно более информативны.

• Для устранения артефактов от кровотока (аксиальные срезы) используют пресатурацию выше и ниже исследуемой области, а для устранения артефактов от дыхания (фронтальная плоскость) - пресатурацию передней части брюшной полости.

• Качество изображений значительно улучшается за счет синхронизации с дыхательными движениями или при использовании коротких (до 20 с) последовательностей с задержкой дыхания.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

При интерпретации результатов необходимо оценить размеры, форму и структуру надпочечников, исключить наличие опухоли или другого образования надпочечников.

Варианты результатов магнитно-резонансной томографии надпочечников в норме и при патологии

МРТ надпочечников в норме. Наибольшую диагностическую ценность, как правило, имеют аксиальные и фронтальные срезы (рис. 3.23).

Формы надпочечников на магнитно-резонансных томограммах весьма разнообразны, но с некоторой степенью приближения укладывают-

ся в четыре основных варианта: треугольная, V-образная, Y-образная и линейная. Следует отметить, что речь идет о двухмерном срезе трехмерного объекта сложной формы, поэтому такое подразделение условно; кроме того, надпочечник может иметь различную форму на краниальных и каудальных томограммах. На аксиальных томограммах, проходящих через тело, левый надпочечник часто имеет треугольную форму, тогда как на нижележащих срезах он похож на перевернутую букву «V» или букву «Y». Форма правого надпочечника более постоянна и на всех аксиальных срезах в основном линейная, V- или Y-образная. На фронтальных срезах оба надпочечника в большинстве случаев имеют V-или Y-образную форму. ◊ **Размеры** нормальных надпочечников могут колебаться в широких пределах. При этом оценивают не только линейные размеры надпочечника, но и его толщину, обычно не превышающую 10 мм, а также толщину ножек, обычно не превышающую 5 мм.

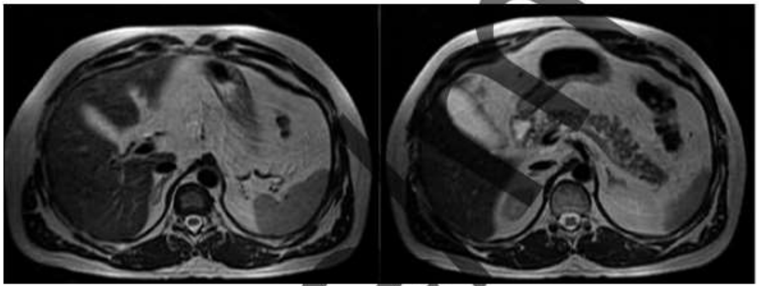


Рис. 3.23. Магнитно-резонансная томография надпочечников в норме (аксиальные срезы, T2-взвешенные изображения)

МРТ при опухолях надпочечников - высокоинформативный метод, позволяющий определить локализацию опухоли, ее форму, размеры, особенности строения и взаимоотношений с окружающими органами.

МРТ при болезни Иценко-Кушинга позволяет выявить гиперплазию надпочечников (увеличение линейных размеров, толщины тела и ножек каждого надпочечника).

◊ Для узелковой гиперплазии (в отличие от диффузной) характерны неоднородность структуры и бугристый контур надпочечника, а иногда и наличие узелковых образований в структуре одного или обоих надпочечников.

• **МРТ при синдроме Иценко-Кушинга** позволяет обнаружить кортикосте-рому у 100% больных. Для злокачественных опухолей характерны значительные размеры и неоднородность структуры с наличием множественных кистозных полостей (рис. 3.24).

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

• **МРТ при ПГА.** Солитарные альдостеромы обнаруживаются в 2/3 случаев, а диффузно-узелковая гиперплазия надпочечника - в 1/3 случаев. Для аль-достеромы характерны небольшие размеры, однородная структура, изоин-тенсивный сигнал на Т1- и Т2-взвешенных изображениях.

• **МРТ при опухолях хромаффинной ткани** позволяет обнаружить опухоль надпочечниковой локализации у 95% больных, а в 5% случаев выявляют опухоль вненадпочечниковой локализации, чаще в параганглиомах, расположенных парааортально или в воротах почки.

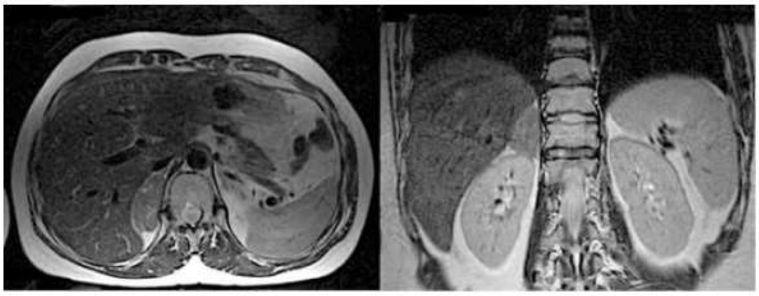


Рис. 3.24. Объемное образование правого надпочечника (кортикостерома, аксиальный и фронтальный срезы, Т2-взвешенные изображения)

◊ Для феохромоцитомы характерен гиперинтенсивный сигнал на Т2-взвешенных изображениях, причем этот признак чаще определяется при злокачественных (80%), чем при доброкачественных (50%) опухолях. ◊ Для феохромобластомы характерны более крупные размеры (по сравнению с доброкачественными хромаффиномами). • **Гормонально-неактивные объемные образования** надпочечников - гетерогенная группа, состоящая из доброкачественных аденом, злокачественных опухолей, диффузно-узелковой гиперплазии (с образованием больших узлов без гормональной активности), а также липом, гемангиом и др. (рис. 3.25).



Рис. 3.25. Объемное образование правого надпочечника (гормонально-неактивная аденома, фронтальный срез, Т2-взвешенное изображение)

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Чувствительность и специфичность МРТ в диагностике основных видов патологии надпочечников (по разным данным) составляют от 80 до 95%.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

При проведении исследования качество изображений зависит от неподвижности больного во время исследования и его способности задерживать дыхание,

а при проведении синхронизации с дыхательными движениями - от ритмичности и глубины дыхания.

ОСЛОЖНЕНИЯ

При отсутствии противопоказаний к проведению МРТ осложнений не отмечено.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Рентгеновская КТ не уступает МРТ, а в ряде случаев и превосходит ее при диагностике патологии надпочечников, особенно при использовании современных мультисрезовых томографов с широкими возможностями мультипланарной реконструкции изображений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

1. Дедов И.И., Беленков Ю.Н., Беличенко О.И. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников. - М.: Медицина, 1997. - 159 с.

2. Boland G.W., Lee M.J. Magnetic resonance imaging of the adrenal gland // Critical Reviews in Diagnostic Imaging. - 1995. - Vol. 36. - P. 115-174.

3. Elsayes K.M., Narra V.R., Leyendecker J.R. et al. MRI of adrenal and extraadrenal pheo-chromocytoma // Am.J. Roentgenol. - 2005. - Vol. 184. - N 3. - P. 860-867.

4. Lumachi F., Marzola M.C., Zucchetta P. et al. Non-invasive adrenal imaging in primary aldosteronism. Sensitivity and positive predictive value of radiocholesterol scintigraphy, CT scan and MRI // Nucl.Med. Commun. - 2003. - Vol. 24. - N 6. - P. 683-688.

5. Lumachi F., Zucchetta P., Marzola M.C. et al. Usefulness of CT scan, MRI and radiocholesterol scintigraphy for adrenal imaging in Cushing?s syndrome // Nucl.Med. Commun. -

2002. - Vol. 23. - N 5. - P. 469-73.

6. Peppercorn P.D., Reznek R.H. State-of-the art CT and MRI of the adrenal gland // Eur. Radiol. - 1997. - Vol. 7 (6). - P. 822-836.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Бухман А.И.

ОБОСНОВАНИЕ

Гипофиз - железа эндокринной системы, расположенная в турецком седле клиновидной кости (рис. 3.26). Прижизненно о состоянии гипофиза судят косвенно, по размерам и форме на рентгенограммах турецкого седла.

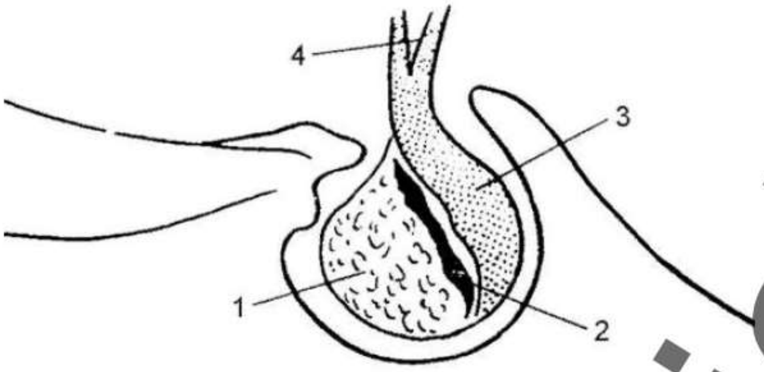


Рис. 3.26. Строение гипофиза: 1 - передняя доля; 2 - средняя доля; 3 - задняя доля; 4 - ножка гипофиза

Овладение методикой и техникой краниографии, знакомство с нормальной анатомией черепа и патологической анатомией при различных эндокринных забо-

леваниях - необходимые условия правильного анализа рентгенограмм турецкого седла.

Турецкое седло состоит из бугорка, средних и задних клиновидных отростков, передней и задней стенок и дна.

• Передняя стенка в нижнем отделе плавно переходит в дно.

• Задняя стенка - спинка - четырехугольная пластинка, незначительно вогнутая спереди.

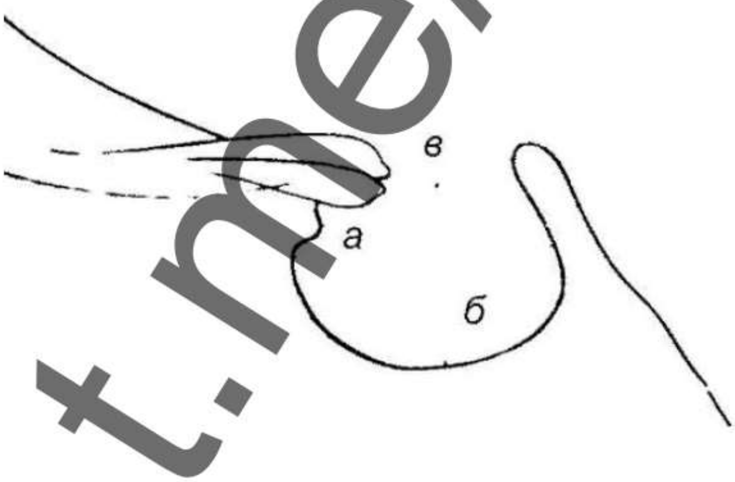
• В верхних углах спинки расположены небольшие выступы - задние клиновидные отростки, направленные кпереди и несколько латерально.

• Форма спинки и задних клиновидных отростков изменчива.

• Полость турецкого седла выстилает твердая мозговая оболочка. Ее участок, расположенный между бугорком и краем спинки, называют диафрагмой.

• Сагиттальный размер турецкого седла не совпадает с его входом и диафрагмой. У взрослых он составляет в среднем 12 мм. Вертикальный размер седла (или глубину его) измеряют линией, идущей от наиболее глубокой точки дна до места пересечения с диафрагмой. Вертикальный размер равен в среднем 8-9 мм.

Схема измерения размеров турецкого седла представлена на рис. 3.27.



t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Рис. 3.27. Размеры турецкого седла: а - сагиттальный; б - вертикальный; в - проекция диафрагмы седла

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Способы рентгенографии турецкого седла:

- боковые (правая и левая): кассету с пленкой располагают параллельно голове больного и сбоку от нее;
- прямая лобно-носовая с краниальным наклоном рентгеновской трубки на 20°;
- прямая задняя с каудальным наклоном рентгеновской трубки на 20°. Рентгенографию турецкого седла проводят в боковых и прямых проекциях.

- **Боковые** (правая и левая) проекции: кассету с пленкой располагают параллельно голове больного и сбоку от нее.
- **Прямая лобно-носовая** проекция с краниальным наклоном рентгеновской трубки на 20°.
- **Прямая задняя** проекция с каудальным наклоном рентгеновской трубки

на 20°.

Дополнительно необходима боковая обзорная рентгенограмма черепа, что позволяет оценить форму и размеры турецкого седла (при сопоставлении их с размерами и формой черепа).

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Изменения формы, размеров и структуры стенок турецкого седла имеют большое практическое значение, прежде всего при опухолях гипофиза (рис. 3.28-

3.31).



Рис. 3.28. Значительное увеличение турецкого седла в размерах (интраселлярная аденома гипофиза, акромегалия). Рентгенограмма

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.29. Турецкое седло значительно увеличено в размерах, виден симптом двойных контуров (интраселлярная аденома гипофиза, акромегалия). Рентгенограмма



Рис. 3.30. Значительное увеличение размеров турецкого седла (интраселлярная аденома гипофиза, пролактинома). Рентгенограмма

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.31. Турецкое седло не увеличено в размерах (болезнь Иценко-Кушинга). Рентгенограмма

• При медленном экспансивном увеличении гипофиза давление на костные стенки не ведет к их исчезновению, так как наряду с разрушением кости происходит и созидание костных элементов, поэтому стенки турецкого седла лишь раздвигаются.

• При быстром инфильтративном росте содержимого гипофизарной ямки (при злокачественном новообразовании) костные стенки разрушаются.

Опухоли гипофиза по происхождению подразделяют на три группы:

• аденомы (наиболее частые);

• метастазы рака в область гипофиза, а также первичные раковые поражения (встречаются редко);

• краниофарингиомы.

Опухоли гипофиза (по отношению к турецкому седлу) часто классифицируют как интраселлярные и экстраселлярные. Последние, в свою очередь, могут быть супраселлярными, параселлярными, ретроселлярными, преселлярными, инфра-селлярными и метаселлярными.

• **Интраселлярные опухоли** определяют по баллоновидному расширению просвета турецкого седла с раздвиганием передней и задней его стенок. Размеры седла увеличиваются. Дно равномерно и дугообразно опускается, погружается в основную пазуху, приближаясь ко дну средней черепной ямки (в норме это расстояние равно 10-15 мм). Основная пазуха уменьшается, а в далеко зашедших случаях и вовсе не видна на рентгенограммах, что указывает на переход опухоли на основную пазуху. Спинка турецкого седла становится длиннее, тоньше и прямее.

• Изменения турецкого седла по интраселлярному типу возможны также и при кистах гипофиза. Истончение и подрытость спинки седла в отдельных случаях бывают выражены до такой степени, что на рентгенограммах теряется связь задних клиновидных отростков с основанием спинки. При этом задние клиновидные отростки (или их следы) оказываются как бы изолированно подвешенными высоко над седлом. В очень тяжелых случаях разрушаются и исчезают с рентгенограммы не только задние клиновидные отростки, но и скат.

• Контуры седла при доброкачественных эндоселлярных опухолях обычно четкие, с ровными и плотными краями. Разволокненная, местами неравномерная, как бы прерванная структура стенок седла весьма подозрительна в смысле наличия злокачественной опухоли. Расширенный вход в седло, наряду с подрытостью обоих передних клиновидных отростков, указывает на значительную величину опухоли, развивающейся в обе стороны. Описанную выше картину изменений в турецком седле, как правило, наблюдают при акромегалии при болезни Иценко-Кушинга (очень редко).

Экстраселлярные опухоли

◊ **Супраселлярные** опухоли определяют по расширению входа в седло при относительно неглубоком дне, по небольшому увеличению сагиттального размера и укорочению спинки седла за счет срезанности задних клиновидных отростков. Передние клиновидные отростки реже вовлечены в процесс. Ямка турецкого седла принимает вид плоского блюдца.

◊ **Параселлярные** опухоли расположены в средней черепной ямке, они прорастают и разрушают турецкое седло асимметрично, что определяет их многоконтурность.

◊ **Ретроселлярные** опухоли приводят к истончению и укорочению спинки (как бы срезанной сзади) и укорочению задних клиновидных отростков со сдавлением их кпереди.

◊ **Преселлярные** (антеселлярные) опухоли, достигая большой величины, способны вызывать разрушение бугорков, а также передних и средних клиновидных отростков.

◊ **Инфраселлярные** опухоли чаще поражают основную пазуху.

В ряду экстраселлярных опухолей особое значение следует придавать растущим по супраселлярному типу краниофарингиомам.

https://t.me/medicina_free

Краниофарингиома - опухоль, возникающая из остатков кармана Ратке. Такие опухоли, развиваясь в детском возрасте, растут медленно. Характерный признак краниофарингиом - обызвествление с наличием глыбок извести различной величины над турецким седлом, у входа в него, в самом седле. При этом турецкое седло может увеличиваться в размерах.

Как правило, интраселлярные опухоли средней и большой величины легко доступны обычной рентгенографии. Выявление опухолей небольших размеров связано с определенными трудностями. Очень важна ранняя диагностика небольших аденом гипофиза, так как это дает возможность своевременно провести полноценное лечение. При анализе данных рентгенологического исследования черепа следует исходить из представления о том, что величина турецкого седла у больных с опухолями гипофиза может не превышать нормальные его размеры при микроаденомах (аденомы, размеры которых не превышают 1 см). Это часто наблюдают при болезни Иценко-Кушинга.

Ранние симптомы развития опухоли гипофиза:

- локальный остеопороз стенок турецкого седла;
- тотальный остеопороз стенок турецкого седла без изменения структуры костей свода черепа;
- локальное или тотальное истончение костных стенок турецкого седла (атрофия);
- неровность участка внутреннего контура костной стенки турецкого седла;
- частичное или тотальное истончение клиновидных отростков (рис. 3.32).

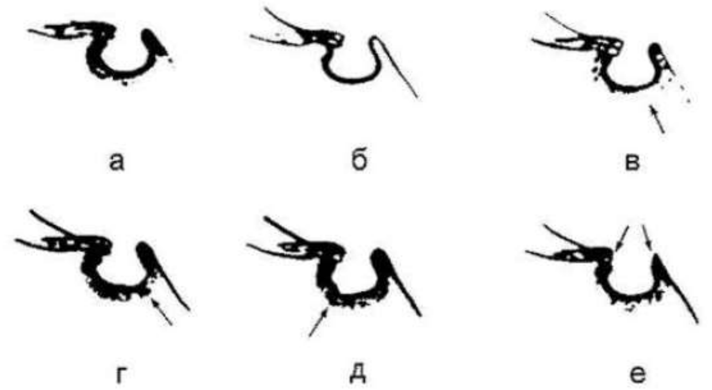


Рис. 3.32. Ранние изменения стенок турецкого седла на боковых рентгенограммах черепа при аденомах гипофиза: а - структура стенок нормального турецкого седла; б - тотальный остеопороз стенок турецкого седла без изменения структуры костей свода черепа; в - локальный остеопороз стенки турецкого седла; г - локальное истончение костной стенки турецкого седла; д - неровность участка внутреннего контура турецкого седла; е - истончение передних и задних клиновидных отростков. Указанные симптомы могут существовать самостоятельно или в сочетании друг с другом

РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Симптом двойных контуров дна и/или стенок турецкого седла часто можно увидеть на боковых краниограммах (рис. 3.33). Этот симптом имеет большое диагностическое значение. Если турецкое седло имеет размеры в пределах верхней границы нормы, то возникает вопрос, обусловлен ли второй контур стенкой пазухи основной кости (особенно при ее гиперпневматизации), или он свидетельствует о наличии опухоли гипофиза с неравномерным ростом. Существует определенная закономерность: если оба контура четкие и ровные, то патологиче-

ских изменений в гипофизе нет; если же второй контур размытый и нечеткий, то, как правило, обнаруживают микроаденому гипофиза.

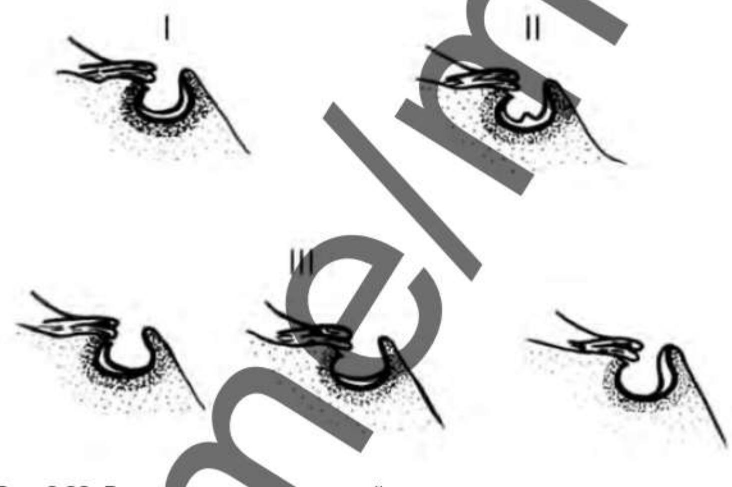


Рис. 3.33. Варианты симптома двойных контуров стенок турецкого седла при аномалиях развития: I - двойные контуры на всем протяжении стенок; II - деформация одного из контуров стенки; III - двойные контуры отдельных участков стенки

Больным с эндокринной патологией, у которых размеры турецкого седла находятся на верхней границе нормы (без каких-либо изменений его стенок), показано динамическое рентгенологическое исследование каждые 6 мес на протяжении 3 лет для исключения микроаденомы гипофиза. Эту диагностическую задачу разрешают МРТ.

https://t.me/medicina_free

Синдром «пустого» турецкого седла - комплекс нейроэндокринных симптомов, возникающий у больных с неполноценной диафрагмой турецкого седла. У этих больных на магнитно-резонансных томограммах седло заполнено спинномозговой жидкостью, а на пневмоэнцефалограммах - воздухом. При этом синдроме на бесконтрастных рентгенограммах турецкого седла можно наблюдать картину, идентичную интраселлярным опухолям гипофиза.

«Пустое» турецкое седло часто сопровождается повышением внутричерепного давления. При закрытой гидроэнцефалии возникают более отчетливые и резкие изменения. Повышение внутричерепного давления влияет на положение спинки турецкого седла, наклон клиновидных отростков, структуру стенок седла, его размеры и может вызывать даже прогибы дна седла. При этом часто расширен вход в турецкое седло и увеличен его сагиттальный размер.

Эндокраниоз рентгенологически проявляется обызвествлением твердой мозговой оболочки в различных отделах черепа. Обызвествлению подвергаются большой серповидный отросток, намет мозжечка, диафрагма турецкого седла, твердая мозговая оболочка вблизи него и вблизи костей свода черепа (рис. 3.34, 3.35). При этом обнаруживают утолщение внутренней пластинки указанных костей (чаще лобной). Внутренний лобный гиперостоз бывает выражен в разной степени и подразделяется на три типа: узловатый, разлитой и смешанный.



Рис. 3.34. Эндокраниоз. Форма и размеры турецкого седла обычные. Сосудистый рисунок усилен. Диафрагма седла обызвествлена. Рентгенограмма



https://t.me/medicina_free

Рис. 3.35. Эндокраниоз. Обызвествление твердой мозговой оболочки в лобно-теменном отделе. Турецкое седло незначительно увеличено в размерах. Рентгенограмма

• Твердая мозговая оболочка, выстилающая внутренние стенки турецкого седла, также может обызвествляться. Такие обызвествления могут симулировать на компьютерных томограммах микроаденомы.

Обызвествленные гематомы. Различного характера интраселлярные обызвествления могут симулировать опухолевые образования гипофиза. Схематическое изображение обызвествлений различного происхождения в гипоталамо-гипофизарной области представлено на рис. 3.36. В турецком седле изредка возникают обызвествленные гематомы (после травмы или родов, а также при повышении АД). На рентгенограммах они имеют вид неоднородных бесструктурных образований различной величины, с большой интенсивностью тени, четкими, но неровными очертаниями. Расположены такие гематомы около дна или стенок турецкого седла. При краниофарингиомах обычно видны крупнопятнистые обызвествления с нечеткими контурами, расположенные над, а изредка и под диафрагмой седла.

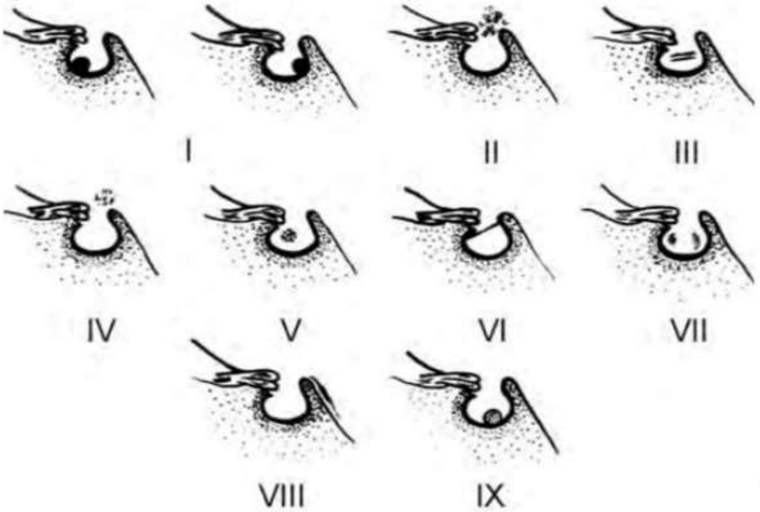


Рис. 3.36. Обызвествления различного происхождения в гипоталамо-гипофизарной области: I - в гематомах; II - в краниофарингиомах; III - в стенках сосудов; IV - при туберкулезном менингите; V - в опухолях (пролактиномы); VI - в твердой мозговой оболочке (в диафрагме седла); VII - в параселлярной области; VIII - позади спинки седла; IX - остеома стенки седла

В проекции турецкого седла на краниограммах иногда могут быть видны обызвествления стенок сосудов, например *a. carotis interna,* которые имеют вид двух продольных полосок. При туберкулезном менингите встречаются крупно- и мелкопятнистые обызвествления средней интенсивности в мелких туберкуломах, расположенные выше диафрагмы турецкого седла. Мелкокрапчатые обызвествления небольшой интенсивности, локализованные ниже диафрагмы седла, чаще наблюдаются при опухолях гипофиза (в частности, при пролактиномах). Часто возникают обызвествление твердой мозговой оболочки в параселлярной области, позади спинки турецкого седла и обызвествления диафрагмы седла.

Обызвествления стенок кавернозного синуса наблюдают редко. Они возникают вследствие воспалительных, дистрофических или травматических изменений мозга и оболочек, имеют на рентгенограммах различную величину и интенсивность тени. От обызвествлений внутри турецкого седла необходимо отличать

редкие остеомы стенки или дна седла, которые могут топически располагаться там же, где и кровоизлияния, но имеют иную структуру и непосредственно связаны со стенкой седла.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Для дифференциальной диагностики изменений турецкого седла следует проводить рентгенографию с прямым увеличением изображения, КТ и МРТ.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ КОСТЕЙ КИСТИ И ЗАПЯСТЬЯ

Ремизов О.В.

СИНОНИМЫ

Рентгенографическое исследование костей кисти с лучезапястными суставами. **ОБОСНОВАНИЕ**

Рентгенографическое исследование костей кисти и запястья - наиболее доступный, стандартизованный и высокоинформативный метод определения костного возраста. Он имеет ключевое значение для решения вопроса о необходимости, сроках и виде терапии при нарушениях роста и полового созревания, мониторинга эффективности лечения, прогнозирования конечного роста, а также для диагностики паратиреоидной остеодистрофии.

ЦЕЛЬ

• Определение костного возраста.

• Выявление паратиреоидной остеодистрофии.

ПОКАЗАНИЯ

• Нарушения роста, полового созревания.

• Гиперпаратиреоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

https://t.me/medicina_free

Отсутствуют. **ПОДГОТОВКА**

Специальной подготовки к проведению исследования не требуется.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Рентгенологическое исследование выполняют в цифровом или, что более предпочтительно, в кассетном режиме, в ладонной проекции, при фокусном расстоянии 1,15 м. Для выполнения ладонного снимка обычно верхние конечности несколько сгибают в локтевом суставе, предплечья располагают вдоль стола, кисть - в положении пронации и укладывают область головок пястных костей на середину пленки. Ладони должны плотно прилегать к столу на всем протяжении, пальцы по возможности должны быть сдвинуты вместе.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Появление и развитие центров оссификации скелета происходят у здоровых детей в строго определенной последовательности. В связи с этим в каждом возрасте скелет имеет специфическую рентгенологическую картину, а так называемый костный возраст или костное созревание (дифференцирование скелета) - более точный показатель созревания организма, чем паспортный возраст.

Определение костного возраста позволяет уже на поликлиническом уровне документировать у обследуемых лиц нарушения роста, полового созревания, оценить выраженность этих нарушений, провести мониторинг эффективности лечения, предсказать конечный рост.

Определение костного возраста обычно выполняют по рентгенограмме костей кисти с лучезапястными суставами (рис. 3.37). Оценивают последовательность появления, размер, плотность и форму костей запястья, сесамовидной кости в I пястно-фаланговом суставе; число, размеры и степень закрытия эпифизарных зон роста.

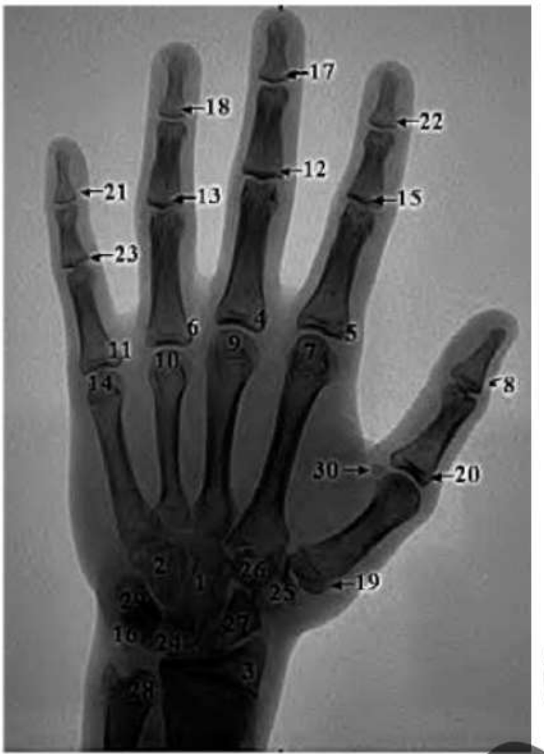


Рис. 3.37. Рентгенограмма костей кисти с лучезапястными суставами (мальчик 16 лет). Цифрами обозначены кости и эпифизы в порядке начала их оссификации: 1 - головчатая кость; 2 - крючковидная кость; 3 - дистальный эпифиз лучевой кости; 4 - истинный эпифиз проксимальной фаланги III пальца; 5 - эпифиз проксимальной фаланги II пальца; 6 - эпифиз проксимальной фаланги IV пальца; 7 - эпифиз II пястной кости; 8 - эпифиз концевой фаланги I пальца; 9 - эпифиз III пястной кости; 10 - эпифиз IV пястной кости; 11 - эпифиз проксимальной фаланги V пальца; 12 - эпифиз средней фаланги III пальца; 13 - эпифиз средней фаланги IV пальца; 14 - эпифиз V пястной кости; 15 - эпифиз средней фаланги II пальца; 16 - трехгранная кость; 17 - эпифиз концевой фаланги III пальца; 18 - эпифиз концевой фаланги IV пальца; 19 - эпифиз I пястной кости; 20 - эпифиз проксимальной фаланги I пальца; 21 - эпифиз концевой фаланги V пальца; 22 - эпифиз концевой фаланги II пальца; 23 - эпифиз средней фаланги V пальца; 24 - полулунная кость; 25 - большая многоугольная кость; 26 - малая многоугольная кость; 27 - ладьевидная кость; 28 - дистальный эпифиз локтевой кости; 29 - гороховидная кость; 30 - сесамовидная кость в I пястно-фаланговом суставе

В первые годы жизни темпы оссификации скелета у обоих полов идентичны.

К возрасту 7-11 лет у девочек окостенение скелета опережает окостенение у мальчиков на 1 год, в пубертатном периоде - на 2-2,5 года. Окончательный синостоз наступает у женщин на 2-3 года раньше, чем у мужчин.

Способы оценки дифференцирования скелета

В настоящее время для этих целей используют различные таблицы, атласы, компьютерные системы.

Таблицу А.И. Бухмана широко используют в России на протяжении нескольких десятилетий (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Сроки окостенения скелета кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков (Бухман А.И.)

Точки окостенения и синостозы	Наиболее ранний срок		Наиболее поздний срок		Средний срок	
	М	Д	М	Д	М	Д

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Головчатая и крюч-ковидная кость	1 мес	1 мес	10 мес	8 мес	3-4 мес	2-3 мес
Дистальный эпифиз лучевой кости	6 мес	4 мес	2 года	1,5 года	10-12 мес	8-10 мес
Эпифизы основных фаланг и пястных костей	10 мес	8 мес	3 года	2,5 года	15-18 мес	10-12 мес
Эпифизы средних и концевых фаланг	1 год	10 мес	3 года	3 года	20-24 мес	12-15 мес
Трехгранная кость	1,5 года	1 год	5 лет	4 года	3-3,5 года	2-2,5 года
Полулунная кость	2 года	2 года	6 лет	4,5 года	3,5-4 года	2,5-3 года
Многоугольная и ладьевидная кость	4 года	3,5 года	8 лет	6 лет	5,5-6 лет	4-4,5 года
Дистальный эпифиз локтевой кости	6 лет	5 лет	10 лет	8 лет	7-7,5 года	6-6,5 года
Шиловидный отросток локтевой кости	7 лет	6 лет	12 лет	10 лет	9,5-10 лет	7,5-8 лет
Гороховидная кость	10 лет	7 лет	13 лет	11 лет	11-12 лет	8,5-9 лет
Сесамовидные кости в I пястно-фаланговом суставе	11 лет	9 лет	15 лет	13 лет	13,5-14 лет	11-11,5 года
Синостоз в I пястной кости	14 лет	12 лет	17 лет	15 лет	15,5-16 лет	12,5-13 лет
Синостозы						
В концевых фалангах	14 лет	12 лет	18 лет	16 лет	16-16,5 года	13,5-14 лет
В основных фалангах	14 лет	12 лет	19 лет	17 лет	16,5-17 лет	14-15 лет
В средних фалангах	14 лет	12 лет	19 лет	17 лет	16,5-17 лет	15,5-16 лет
Во II-V пястных костях	14 лет	12 лет	19 лет	17 лет	16,5-17 лет	14,5-16 лет
Синостозы						
Дистального эпифиза локтевой кости	16 лет	13 лет	19 лет	17 лет	17-18 лет	15,5-16 лет
Дистального эпифиза лучевой кости	16 лет	14 лет	20 лет	18 лет	18-19 лет	16,5-17,5 года

Примечания. М - мальчики; Д - девочки.

• **Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist,** разработанный W.W. Greulich и S.I. Pyle (1950, переработан в 1959 г.), обычно используют за рубежом.

• **Компьютеризированный метод Tanner и Witehouse (1975)** основан на точном измерении каждой кости и выражении его в числовом коэффициенте; сумма этих коэффициентов дает показатель костного созревания в целом для кисти и запястья. Так, при подсчете этим методом конечный прогнозируемый рост с 95% вероятностью для мальчиков в возрасте 10 лет находится в пределах ±8 см, в возрасте 15 лет - в пределах ±6 см, для девочек - в пределах ±6 см.

• **Компьютеризированные ультразвуковые системы,** которые позволяют автоматически определять костный возраст, по стандартным формулам рассчитывать прогнозируемый максимальный рост ребенка и проводить денси-тометрию костей, рассматривают как альтернативный метод.

Оценка костного возраста и темпов окостенения

С начала прошлого века некоторыми исследователями (в частности, Todd T.W., его последователями Greulich W.W. и Pyle S.I.) принята и утверждена практика исследования только левой кисти в целях «уменьшения лучевой нагрузки, снижения стоимости обследования, выполнения рекомендаций Международного соглашения по унификации антропометрических исследований на живых людях Конференции медицинских антропологов 1906 и 1912 гг. и, наконец, для обеспечения четкой и достоверной основы для оценки костного созревания». В сравнительном исследовании 435 здоровых детей и подростков, проведенном еще S.I. Pyle в 40-х гг. XX в., выявлено различие в сроках оссификации в пределах 3-6 мес между правой и левой кистью только у 13 обследованных в возрасте 1-8 лет.

В Эндокринологическом научном центре принято выполнять снимок обеих кистей с лучезапястными суставами с оценкой костного возраста по левой кисти. Кроме изменения темпов окостенения, обращают внимание на другие патологические признаки окостенения: на асимметрию окостенения, нарушение последовательности и изменение источников окостенения. Хотя эти дополнительные признаки в настоящее время не имеют большого клинического значения, тем не менее они позволяют врачу-рентгенологу оценить тяжесть заболеваний, вызвавших нарушение скорости оссификации скелета.

Оценка структуры костной ткани

Одновременно с оценкой костного возраста обычно изучают и структуру костной ткани (наличие и выраженность остеопороза, гиперостоза и др.). При синдроме ППС, гиперинсулинизме костный возраст опережает паспортный; при гипотиреозе, гипофизарном нанизме, гипогонадизме, длительно декомпенсированном СД костное созревание отстает от хронологического возраста. У детей, больных гипотиреозом, кроме задержки темпов костного созревания, могут выявлять нарушение последовательности и асимметрию окостенения, псевдоэпифизы, остеосклероз, признаки так называемой гипотиреоидной остеохондропатии.

У больных гипофизарным нанизмом, длительно декомпенсированным СД отставание костного созревания нередко сочетается с остеопорозом. При парати-реоидной остеодистрофии в костях кисти местами определяют истончение и разрыхление кортикального слоя, прозрачные кистовидные дефекты.

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Чувствительность и специфичность определения костного возраста составляют 93-95%. Чувствительность и специфичность в диагностике паратиреоидной остеодистрофии только по рентгенограммам кистей находятся в пределах 75%.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

На результат исследования влияет квалификация врача-рентгенолога, детского эндокринолога, эндокринолога.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Не отмечены.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Ультразвуковая диагностика «костного» возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Greulich W.W., Pyle S.I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. - 2nd ed. - USA: Pyle Stanford University Press, 1959 (Year of the printing:

1993). - 256 p.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ПОЗВОНОЧНИКА

Бухман А.И.

СИНОНИМЫ

Рентгенологическое исследование позвоночника. **ОБОСНОВАНИЕ**

В клинике эндокринологических болезней существенное значение придают обнаружению изменений костно-суставной системы. Позвоночник - своеобразное «зеркало», отражающее ее состояние.

Выраженные грубые изменения костей находят легко. Это не вызывает затруднений у молодых врачей-рентгенологов и даже у врачей других специальностей. Однако ранняя рентгенодиагностика требует знаний рентгеноанатомии, учета особенностей рентгенологической картины, фотопроцесса и др.

Как известно, кость состоит из двух видов костного вещества: компактного, располагающегося по периферии и называемого корковым слоем, и трубчатого, размещенного центрально. Для правильного распознавания структуры костей необходимо знать некоторые аспекты развития кости, ее дифференцировки.

В норме начиная с 23-28 лет наблюдают медленное рассасывание костной ткани. Вначале это доли процента, а в глубокой старости уменьшение массы костной ткани достигает уже значительных величин. Костный скелет в своем развитии проходит три стадии: мезенхимальную, или перепончатую (до начала второго месяца внутриутробной жизни), хрящевую, которая, постепенно насыщаясь фосфорно-кальциевыми солями, на протяжении 18-23 лет переходит в костную. Так происходит минерализация всех 206 канонических (включая позвоночник), а также сверхкомплектных и сесамовидных костей.

При остеопорозе происходят истончение и исчезновение костных балок как губчатого, так и компактного вещества, что ведет к увеличению межбалочных (костномозговых) пространств, которые частично сливаются между собой. Костное вещество теряет остеонное строение и нередко превращается в систему трубок, заполненных костным мозгом. Сначала исчезают менее нагруженные балки.

В каждой костной балке при остеопорозе может содержаться нормальное количество извести, но в результате рассасывания части балок и разрежения костного вещества общее количество извести уменьшено. В норме трабекулярно-балочная структура кости имеет характерное сетчато-ячеистое строение. Вертикально идущие костные балки пересекаются горизонтально расположенными, продоль-

ные пересекаются поперечными, а иногда трабекулы имеют косое направление. При этом количество и расположение костных балок находятся в прямой зависимости от направления и места приложения силы.

Для обнаружения остеопороза или уплотнения структуры костей - остеосклероза нужно знать нормальную структуру кости. Ее определяют двумя факторами - анатомическим и функциональным. В норме принято различать три структурных типа костей. Первый характеризуется крупно-петлистой структурой с хорошо выраженными костно-мозговыми пространствами. Этот тип структуры называется остеопоротическим. Прямой противоположностью этому типу считают остеосклеротический тип. При этом наблюдают резко утолщенные, грубые костные балки, пласты, межбалочные пространства небольших размеров. Между остеопоротическим и остеосклеротическим типами существует промежуточный тип.

ЦЕЛЬ

Прижизненное неинвазивное определение структуры, формы и величины костной ткани.

ПОКАЗАНИЯ

- Подозрение на остеопороз.
- Синдром гиперкортицизма.
- Тиреотоксикоз.
- Гипофизарный нанизм.
- Гипотиреоз.
- ВДКН.
- СД.
- Акромегалия.
- Пролактинома.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нет.

ПОДГОТОВКА

Накануне вечером следует назначить очистительную клизму с танином• или принять симетикон внутрь.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Рентгенологическое исследование позвоночника проводят в двух взаимно перпендикулярных проекциях, изредка добавляют третью, косую проекцию (для выявления изменений в суставах позвонков). При рентгенографии костного скелета в силу разницы

https://t.me/medicina_free

плотности тканей и разной степени поглощаемости ими рентгеновских лучей создают условия естественной контрастности, позволяющие изучать структуру кости, не прибегая к дополнительным приемам введения контрастных веществ.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Рентгенологические признаки остеопороза:

- появление крупнопетлистого рисунка кости;
- увеличение костномозгового канала в результате резорбтивных процессов;
- истончение кортикального слоя, превращение его в губчатый;
- подчеркнутость краев кортикального слоя.

По характеру рентгенологической картины различают диффузный, пятнистый и гипертрофический остеопороз (рис. 3.38).

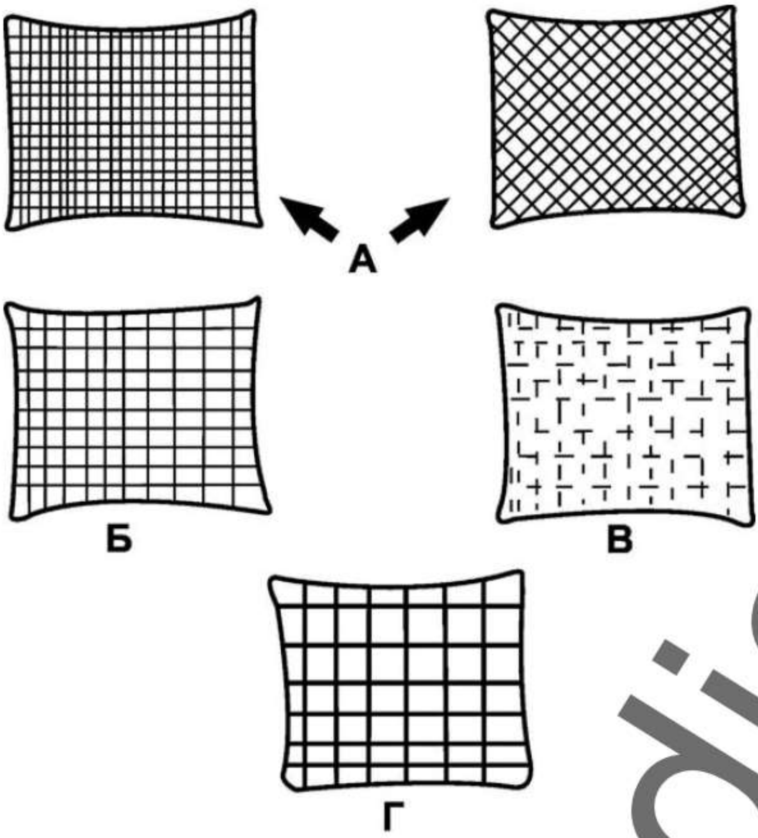


Рис. 3.38. Схематическое изображение структуры костной ткани на рентгенограммах тел позвонков. В норме и при остеопорозе: А - норма; Б - диффузный остеопороз; В - пятнистый остеопороз; Г - гипертрофический остеопороз. Диффузный остеопороз наблюдают при постменопаузальном остеопорозе, сахарном диабете, тиреотоксикозе, гипогонадизме, инволюционной остеопатии, гипокинезии, гиперкортицизме (синдром Иценко-Кушинга) и др.

Пятнистый, «ноздреватый» остеопороз характерен для гиперпаратиреоидной остеодистрофии. Пятнистый остеопороз следует отличать от метастатического процесса миеломной болезни. При пятнистом остеопорозе отдельные очаги разрежения составляют 1-4 мм. Если их величина превышает 5 мм, это указывает на возможное наличие метастатического процесса. При пятнистом остеопорозе сохраняется трабекулярно-балочная структура, отдельные очаги разрежения имеют полигональную форму, а при злокачественном метастатическом процессе форма очагов округлая, краевые отделы как бы обсосанные, трабекулярная структура не прослеживается (рис. 3.39).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

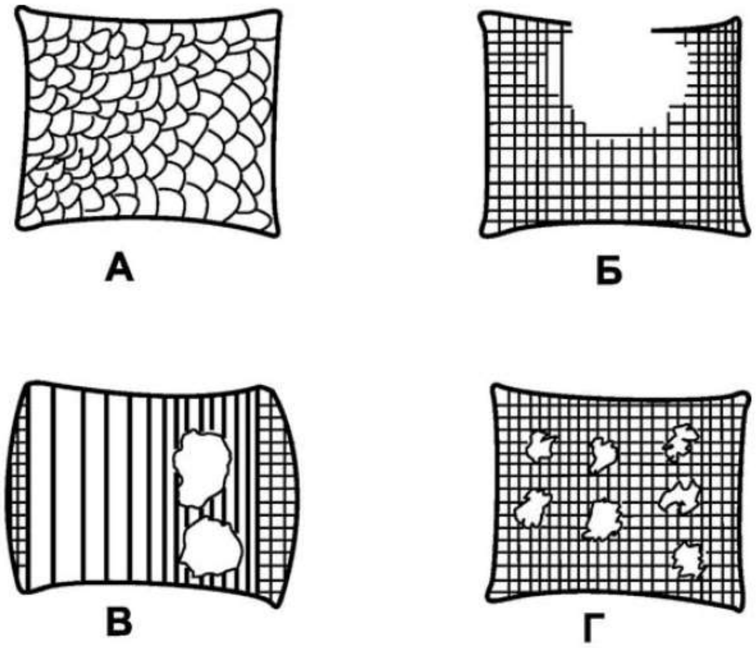


Рис. 3.39. Схематическое изображение структуры костной ткани на рентгенограммах тел позвонков при остеопенических патологических процессах: А - остеомаляция; Б - остеолиз; В - гемангиома; Г - остеолитические метастазы рака

Гипертрофический остеопороз наблюдают при анкилозах, посттравматических изменениях, акромегалии, гипофизарном нанизме. При этом варианте остеопоро-за костных балок мало, но отдельные балки утолщены, гипертрофированы.

По степени выраженности различают небольшой, умеренно выраженный и резко выраженный остеопороз.

В начале развития остеопороза в позвоночнике возникает вертикальная исчер-ченность тел, далее обнаруживают гомогенную структуру - симптом стеклянной рамы (симптом Кёлера) - и, наконец, переломы тел, «рыбьи» позвонки. На рентгенограммах компрессионные переломы тел позвонков характеризуются снижением высоты. При этом межпозвонковые пространства не изменяются.

Уменьшение высоты тел позвонков (бревиспондилия) в ряде случаев сопровождается платиспондилией (расплющивание тел) (рис. 3.40-3.42). В основе плати-спондилии чаще лежит не остеопороз, а остеомаляция.

При остеопорозе на рентгенограммах могут наблюдать клиновидные позвонки (передние, задние, боковые). «Рыбьи» позвонки на рентгенограммах имеют вид двояковогнутых тел позвонков (двояковогнутые лимбы тел). Уменьшается высота тел позвонков, межпозвонковые пространства расширяются, приобретая вид двояковыпуклых очертаний, *nucleus pulposus* хряща расширяется. Межпозвонковые диски становятся высокими, вздутыми, «баллонированными». Приведенные выше изменения позвоночника характерны для гиперкортицизма. Процесс восстановления костной ткани при болезни Иценко-Кушинга - один из основных критери-

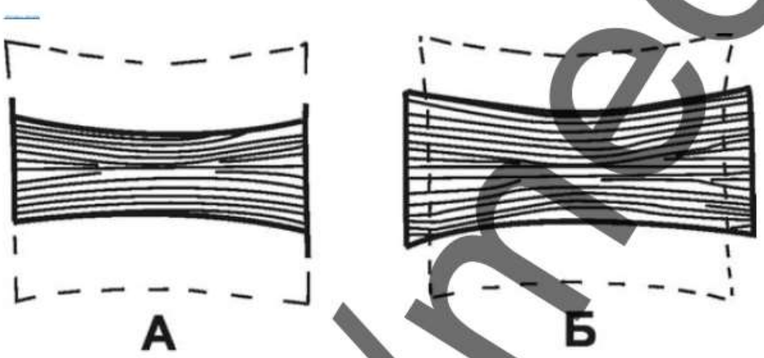


Рис. 3.40. Схематическое изображение формы костей на рентгенограммах тел позвонков при деформативных изменениях, обусловленных остеопеническими патологическими процессами: А - бревиспондилия; Б - платиспондилия

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.41. Рентгенография грудного отдела позвоночника больной с резко выраженным остеопорозом (платиспондилия) - материалы аутопсии. Остеомаляция

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.42. Боковая рентгенограмма поясничного отдела позвоночника больного 19 лет с резко выраженным остеопорозом (бревиспондилия и платиспондилия). Болезнь Иценко-Кушинга

ев, свидетельствующих об улучшении течения болезни. Сначала репаратив-ные изменения возникают в нижних поясничных позвонках, постепенно распространяясь кверху. При этом усиливается вертикальная исчерченность позвонков. В дальнейшем появляются грубые поперечные линии вдоль замы-кательных пластинок тел позвонков. Процесс восстановления структуры тел позвонков идет от периферии к центру. Если репаративные изменения костной ткани наблюдают у детей, то отмечают увеличение высоты тел отдельных позвонков, а ширина межпозвонковых дисков несколько суживается. Тела позвонков приобретают двойные контуры, напоминая слоеный бутерброд (сэндвич). Внутренние контуры таких позвонков соответствуют очертаниям их тел до лечения, а наружные - после лечения (рис. 3.43).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.43. Боковая рентгенограмма грудного отдела позвоночника больного 19 лет, страдающего болезнью Иценко-Кушинга, через три года после начала лучевого лечения (рентгенотерапия). Тела позвонков приобрели двойные контуры (сэндвич). Внутренние контуры соответствуют очертаниям их тел до лечения, а наружные - после лечения

По распространенности выделяют местный, региональный, системный и генерализованный остеопороз.

Остеопороз следует отличать от других, в какой-то мере близких состояний. На первом месте в ряду этих процессов стоит атрофия. Истинная костная атрофия - истончение кости, т.е. уменьшение ее объема. Атрофия не всегда патологический процесс. Так, например, старческая атрофия костей - явление физиологическое, отражающее возрастную инволюцию. В основе старческой, или марантической, атрофии лежит недостаточное образование костной ткани. Атрофия кости бывает двух видов - концентрической и эксцентрической. При концентрической атрофии рассасывание происходит со стороны периоста, при эксцентрической - со стороны как периоста, так и эндоста. Концентрическая атрофия - самостоятельная форма, эксцентрически сочетающаяся с остеопоро-зом. При остеопорозе изменения касаются массы и плотности костного вещества, при атрофии - размеров и объема кости как органа.

Сходную с остеопорозом рентгенологическую картину можно наблюдать при остеомаляции. Процесс развивается часто при дефиците витамина D. Нарушаются процессы минерализации кости, характеризующиеся накоплением повышенного количества неминерализованного остеоида. При этом белковая матрица либо не меняется, либо даже гипертрофируется. На рентгенограммах остеомаляция имеет вид бесструктурных, слабо вуалируемых участков как бы тающего сахара, наполняющих паутину (см. рис. 3.39, 3.41).

Дистрофические процессы в позвоночнике часто приводят к развитию так называемых хрящевых грыж Шморля, которые обусловлены внедрением хряще-

вой ткани из межпозвонкового хрящевого диска в губчатую ткань тела позвонка. Подобное внедрение возможно при наличии нарушения целостности замыкающей пластинки.

Часто встречающуюся заднюю грыжу диска на рентгенограммах позвоночника обычно не находят, в отличие от компьютерных и магнитно-резонансных томограмм.

В ряде случаев на компьютерной томограмме находят грыжи тел позвонков из внедрившихся остатков мезенхимальной ткани *chorda dorsalis,* создающих впечатление дефектов кости - так называемый вакуум-феномен (рис. 3.44). Остатки *chorda dorsalis* видны на хороших структурных боковых рентгенограммах или компьютерных томограммах в виде поперечных полосок просветлений или линейных вдавлений в задних отделах тел позвонков.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

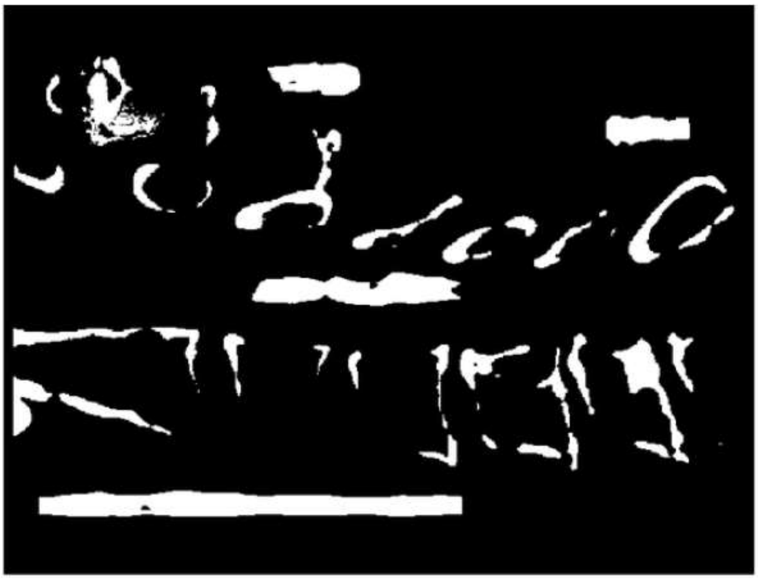


Рис. 3.44. Компьютерная томограмма шейного отдела позвоночника больного 38 лет. Диагноз: тиреотоксикоз. На фоне диффузного и пятнистого остеопороза в теле С4 видны два дефекта кости (так называемый вакуум-феномен)

Отличать от остепороза следует остеодистрофию, сопровождающуюся спонтанным рассасыванием костей (рис. 3.45). Процесс носит обычно регионарный характер. При этом рассасываются отдельные участки кости, а другие воссоздаются. Эти участки кости имеют примитивное, бесструктурное, «обломчатое» строение. На рентгенограммах находят грубые, плотные тяжи различной толщины и длины, рассеянные на фоне диффузного или пятнистого остеопороза, а также зон остео-лиза. Между отдельными склеротическими очагами и неизмененной структурой могут наблюдать небольшие зоны просветлений.

При остеонекрозе на рентгенограммах омертвевший участок кости (секвестр) на фоне остеопоротически измененного имеет вид более интенсивного образования (см. рис. 3.45).

В ряду заболеваний позвоночника, которые следует отличать от различных видов структурной перестройки кости, на одном из первых мест стоит геман-гиома. Гемангиома позвоночника - доброкачественная сосудистая опухоль, которую встречают в любом возрасте одинаково часто у мужчин и женщин. Рентгенологическая картина гемангиомы патогномонична. На рентгенограммах вместо нормальной структуры находят вертикально идущие (реже горизонтальные) грубые толстые колонки и трабекулы. Изредка видны отдельные округлые или овоидные кольцевидные просветления, окаймленные плотной костной границей. Боковые поверхности тел позвонков выпуклы, они приобретают форму бочонка (см. рис. 3.39). Межпозвонковые пространства не сужены. Поражаются обычно поясничные и нижние грудные позвонки.

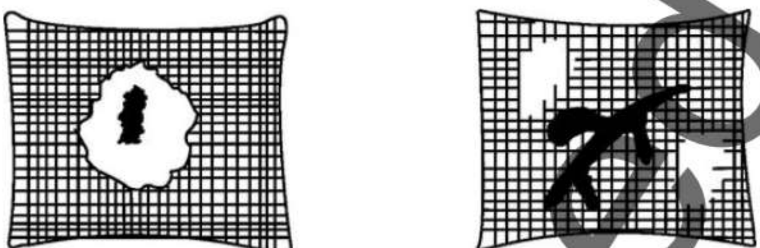


Рис. 3.45. Схематическое изображение структуры костной ткани на рентгенограммах тел позвонков при некротических и дистрофических процессах: А - остеонекроз с наличием секвестра кости; Б - остеодистрофия. Остеолиз клинически и рентгенологически резко отличается от остеопороза. Этот термин применяют для обозначения полного и бесследного местного рассасывания, исчезновения (деструкции) всех элементов костной ткани без их замещения. На рентгенограммах обнаруживают четко ограниченные, довольно крупные очаги полного рассасывания костной ткани с обрывом трабекулярно-балочной структуры на границе со здоровой или остеопоротически измененной костной тканью (см. рис. 3.39)

При ВДКН, гипотиреозе, мраморной болезни и других заболеваниях обнаруживают уплотнение структуры костной ткани - остеосклероз (рис. 3.46).

Наряду с диффузным остеосклерозом могут находить очаговые изменения. Это, как правило, врожденное заболевание скелета - остеопойкилия (синонимы: врожденная пятнистая множественная остеопатия). Склеротические костные островки расположены в губчатом веществе, в костных балках, как бы являясь их продолжением, имеют величину от 2 до 10 мм (см. рис. 3.46). При гипертонической болезни изредка можно видеть очаговый остеосклероз.

В плане дифференциальной диагностики следует рассматривать остеобластиче-ский вариант метастатического рака. Пораженный метастазом позвонок представляется склерозированным, структурный рисунок кости теряется.

В ряде случаев возможны очаговые склеротические участки, контуры очагов имеют неровные, зазубренные очертания (см. рис. 3.46).

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Нарушение технологического процесса, плохая подготовка больного, ожирение затрудняют осмотр.

ОСЛОЖНЕНИЯ

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

При соблюдении методики исследования осложнения не описаны.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Рентгенография позвоночника в большинстве случаев позволяет устанавливать диагноз, выявлять патоморфологический субстрат. Уточнять изменения можно с помощью снимков с прямым увеличением изображения, КТ и МРТ.

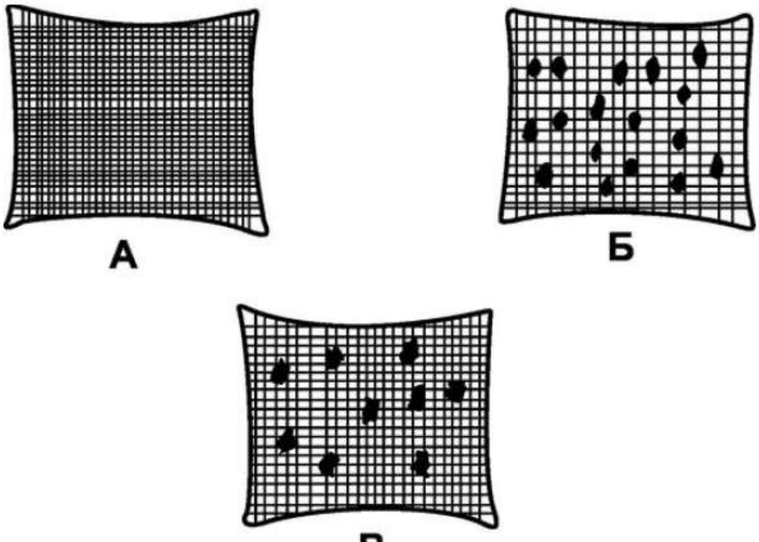


Рис. 3.46. Схематическое изображение структуры костной ткани на рентгенограммах тел позвонков при различных видах остеосклероза: А - диффузный остеосклероз; Б - остеопойкилия; В - остеобластические метастазы рака

РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Румянцев П.О., Фомин Д.К.

В настоящее время наибольшее распространение получили радионуклидные методы исследования щитовидной и паращитовидных желез, а также яичек. Кроме того, в сферу интересов ядерной эндокринологии входит визуализация тиреоидного остатка и метастазов дифференцированного РЩЖ, гормонально активных опухолей коры надпочечников, нейробластом, а также опухолей, экспрессирующих рецепторы к СТГ (карциноид).

Сцинтиграфия щитовидной железы радиофармпрепаратами

на основе ^{99m}Tc

СИНОНИМЫ

Тиреосцинтиграфия. **ОБОСНОВАНИЕ**

Визуализация щитовидной железы, ее остатка после хирургического удаления, а также дифференцированных тиреоидных карцином, которая основана

на способности нормальных и опухолевых тиреоцитов захватывать из кровотока радиофармпрепарат (РФП) на основе йода-123, -124 и -131, а также технеция-^{99m}-пертехнетата. Последний несравнимо доступнее для применения и более безопасен в отношении лучевой нагрузки. Кроме того, в силу различного со стабильным йодом пути включения в тиреоциты сцинтиграфия с ^{99m}Tc-пертехнетатом (захватывается, но не накапливается для синтеза гормонов) требует менее строгой подготовки и быстрее выводится. В то же самое время ^{99m}Tc-пертехнетат обладает меньшей, по сравнению с йодом, метаболической тропностью к тиреоидным очагам, в силу чего используется для визуализации функционирующей, «здоровой», ткани щитовидной железы. Для выявления рецидива опухоли, а также метастазов дифференцированного РЩЖ применяются РФП на основе радиоактивного йода (см. ниже).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОКАЗАНИЯ

Благодаря развитию методов ультразвуковой и лабораторной диагностики радионуклидное исследование приобрело значение метода уточняющей функциональной диагностики, применяемого по следующим показаниям:

• уточнение функционального статуса узловых образований, **выявленных по данным ультрасонографии,** с целью уточнения показаний к цитологическому исследованию;

• уточняющая диагностика тиреоидного обмена у больных в процессе резкой смены лекарственной терапии (например, при отмене тиреостатиков перед проведением РЙТ);

• моделирование терапевтического захвата РФП перед РЙТ (у больных со щитовидной железой небольших размеров);

• определение функциональной значимости тиреоидного остатка после тирео-идэктомии - для определения риска развития местной лучевой реакции;

• дифференциальная диагностика истинного тиреотоксикоза и деструктивного (лучевого либо лекарственного) тиреоидита;

• поиск аберрантно расположенной ткани щитовидной железы. **Примечание.** Категорически неприемлемо использование сцинтиграфии в качестве, пусть даже частичной, замены УЗИ либо определения концентрации тиреоидных гормонов в кровотоке. Несмотря на высокое качество получаемого функционального изображения, последнее не несет принципиально важной информации о структуре органа, кровотоке, особенно в узловых образованиях, наличии микрокальцинатов и др. Следует также

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

помнить о том, что сцинтиграфические размеры объекта и его частей не основаны на прямом измерении и не могут использоваться для оценки динамики структурных изменений железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Общие для радионуклидных исследований: непереносимость РФП, беременность, лактация (требуется сцеживание и утилизация грудного молока в течение двух суток после введения радиометки), общее тяжелое состояние больного, препятствующее доставке его в отделение ядерной медицины.

Примечание. В течение более шести десятилетий применения диагностических активностей РФП не описано каких-либо негативных последствий для плода у пациенток, не осведомленных об имеющейся беременности на момент выполнения сцинтиграфии и даже позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (применяется сравнительно недавно). Поэтому случайное проведение радионуклидного исследования у беременных не является показанием для прерывания беременности. Наличие сомнений в этом вопросе должно быть разрешено с участием компетентного радиолога. Это положение касается всех исследований, описанных в данной главе.

ПОДГОТОВКА

Включает нестрогое ограничение поступления экзогенного йода (исключение из рациона морепродуктов), ЛС, содержащих йод, особенно амиодарона, а также отмену тиреостатиков и синтетических тиреоидных гормонов перед исследовани-

ем. Адекватная интерпретация результатов исследования возможна при наличии актуальных данных ультрасонографии щитовидной железы и показателей тирео-идных гормонов в крови.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Сцинтиграфия проводится через 20-30 мин после внутривенной инъекции 80-150 МБк ^{99m}Tc-пертехнетата. Активность выбирается так, чтобы при использовании плоскопараллельного коллиматора время исследования области шеи не превышало 5 мин во избежание динамической нерезкости сцинтиграмм, обусловленной движением больного. Положение больного, как правило, лежа на столе с валиком под шейным отделом позвоночника. Выполняется одна статическая сцинтиграмма в передней проекции с записью в матрицу не крупнее 128×128 пикселей с набором не менее 100 000 импульсов; область регистрации изображения - от верхней челюсти до средней трети грудины. При определении объема функционирующей паренхимы щитовидной железы в зависимости от способа расчета применяются следующие дополнительные приемы.

• Вычисление захвата РФП щитовидной железой в процентах от счета над всем телом. В этом случае дополнительно выполняется сцинтиграфия всего тела (скорость движения стола и матрица записи существенного значения не имеют).

• Вычисление захвата РФП щитовидной железой в процентах от радиоактивности, доставленной в кровоток. Для определения последней дополнительно выполняется сцинтиграфия шприца с радиометкой до и после инъекции, а также места инъекции РФП с фиксированным временем записи. Конкретные временные показатели и нормативы получаемых результатов различны для программного обеспечения, предлагаемого разными производителями.

Примечание. Вычисление объема функционирующей тиреоидной ткани обнаруживает достаточно сильную корреляционную зависимость с результатами лабораторной диагностики при определении функциональной значимости тиреоидного остатка, а также не увеличенной в размерах щитовидной железы. Диагностическая ценность определения захвата РФП щитовидной железой больших размеров, на наш взгляд, сомнительна и может использоваться лишь для оценки динамики патологического процесса.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

В норме на сцинтиграммах щитовидная железа имеет форму бабочки или подковы, располагается перешейком по срединной линии, верхние ее полюса расположены в подчелюстных областях, нижние достигают яремной вырезки; накопление метки в тиреоидной ткани видится однородным (рис. 3.47). Также может визуализироваться добавочная пирамидальная доля, как правило, над одним из полюсов или перешейком (рис. 3.48). Кроме того, определятся физиологическое накопление радиометки в слюнных железах (в норме всегда меньшее, чем в тиреоидной ткани) и пищеводе. При очень низком захвате трейсера железой возможна визуализация остаточной «активности» в сердце и магистральных сосудах.

Наиболее часто встречается аномальное расположение ткани щитовидной железы за грудиной, в подъязычной области, более редкими вариантами эктопии является интратрахеальная и глоточная, а также яичниковая (рис. 3.49).

Сцинтиграфические размеры щитовидной железы **всегда** приблизительны, так как зависят от технических приемов получения изображения и по большому счету служат лишь для приведения полученной картины в соответствии с данными ультрасонографии. Тем не менее сцинтиграфическое измерение размеров органа обязательно, так как несоответствие анатомических размеров одной из долей функциональным может свидетельствовать о наличии «холодного» узла с краевым расположением, например возле одного из полюсов.

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.47. Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{99m}Tc-пертехнетатом в норме

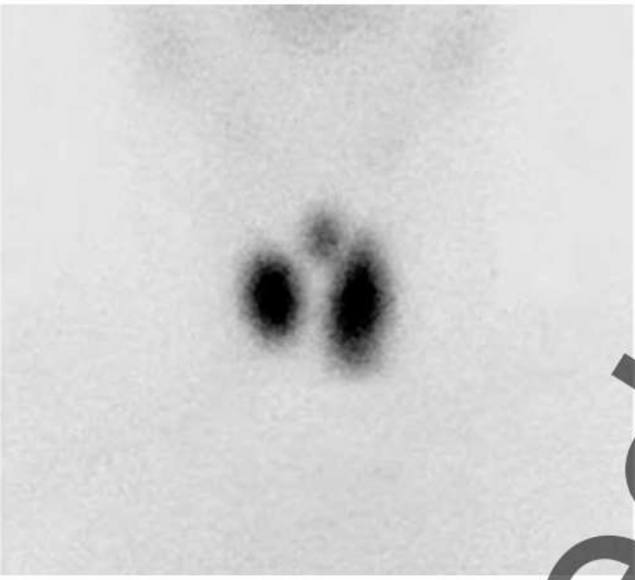


Рис. 3.48. Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{99m}Tc-пертехнетатом. Пирамидальная доля



Рис. 3.49. Эктопия тиреоидной ткани в корне языка

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Далее производится сравнение зон с выявленными по данным ультрасо-нографии узлами и соответствующих им участков на сцинтиграммах. В случае сниженного накопления метки в проекции узла делается вывод о его «холодном» (рис. 3.50), т.е. гипофунк-циональном, характере, при гиперфиксации РФП в данной области узел характеризуется как «горячий» (рис. 3.51), при отсутствии на сцин-тиграммах аномалий накопления - как изофункциональный («теплый»). Завершает анализ сцинтиграфического изображения определение объема функционирующей ткани по одной из описанных полуколичественных методик, что дает информацию о нормальной, сниженной или повышенной функции органа в целом.

Тактическая значимость полученных результатов. Наличие «горячего» узла на сцинтиграмме является достаточным объяснением лабораторной и клинической картины гипертиреоза (если таковой имеется) и **с большей вероятностью** является признаком доброкачественности выявленного образования. Однако в литературе описаны казуистические случаи злокачественных опухолей в «горячих» и «теплых» узлах, поэтому целесообразно назначать тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ), особенно при наличии эхографических признаков злокачественной опухоли. Изофункционирующий узел, как правило, встречается при фокальных изменениях, сопровождающих болезнь Грейвса. «Холодный» узел наиболее подозрителен в отношении злокачественного процесса, хотя нередко является следствием очаговых дистрофических или поствоспалительных изменений.

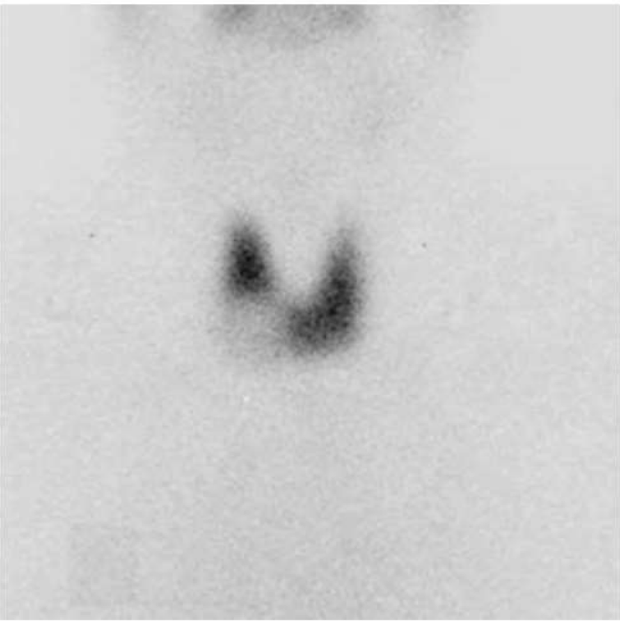


Рис. 3.50. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-пертехнетатом. «Холодный» узел правой доли щитовидной железы



Рис. 3.51. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-пертехнетатом. «Горячий» узел левой доли щитовидной железы

Авторы намеренно избегают прямых параллелей интенсивности накопления радиометки в узлах со злокачественностью или доброкачественностью процессов в тиреоидной ткани. Выводы относительно необходимости морфологического исследования делают только в совокупности с результатами ультрасонографии, а именно наличием патологического кровотока, изменения плотности ткани в узле, характеристик капсулы узла (форма, границы и контуры) и капсулы щитовидной железы, наличия микрокальцинатов. *Категорически неверно конкурентное сопоставление двух перечисленных диагностических инструментов, так как каждый из них очень редко может дать исчерпывающую информацию относительно природы узлового образования.*

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Частными вариантами интерпретации результатов сцинтиграфии щитовидной железы является исследование с целью определения функциональной значимости тиреоидного остатка, а также для дифференциальной диагностики истинного и деструктивного тиреотоксикоза. Особенностью интерпретации сцин-тиграммы в первом случае является обязательность суждения о величине захвата метки тиреоидной тканью и ее расположении (рис. 3.52). Так, по данным клиники ядерной медицины РЦНРР, при уровне захвата ^{99m}Tc-пертехнетата более 1,5% и центральном расположении остаточной ткани на фоне гипотиреоза высока вероятность развития тяжелых лучевых осложнений, вплоть до острой дыхательной недостаточности на фоне сдавления трахеи, что требует санации ложа щитовидной железы до проведения радикальной радиойодабляции. Следует отметить, что при небольшом объеме тиреоидного остатка возможна визуализация накопления ^{99m}Tc-пертехнетата в метастазах РЩЖ, что может сориентировать радиолога относительно выбора режима системного лучевого лечения радиоактивным йодом.

Дифференциальная диагностика истинного и деструктивного тиреотоксикоза, как правило, становится необходимой у больных с клинической или лабора-

торной картиной тиреотоксикоза, развившегося после приема тиреотоксиче-ских препаратов (например, амиодарона) или в ранние сроки после проведенной РЙТ. При деструктивном характере тиреотоксикоза технециевая метка железой **не накапливается,** несмотря на высокую концентрацию тиреоидных гормонов в кровотоке. Напротив, при раннем рецидиве истинного тиреотоксикоза после неадекватно проведенной РЙТ накопление РФП будет интенсивным. Соответственно первый вариант требует проведения лечения, направленного на снижение интенсивности цитолиза (глюкокортикоиды и НПВС), а второй - раннего назначения тиреостатиков.

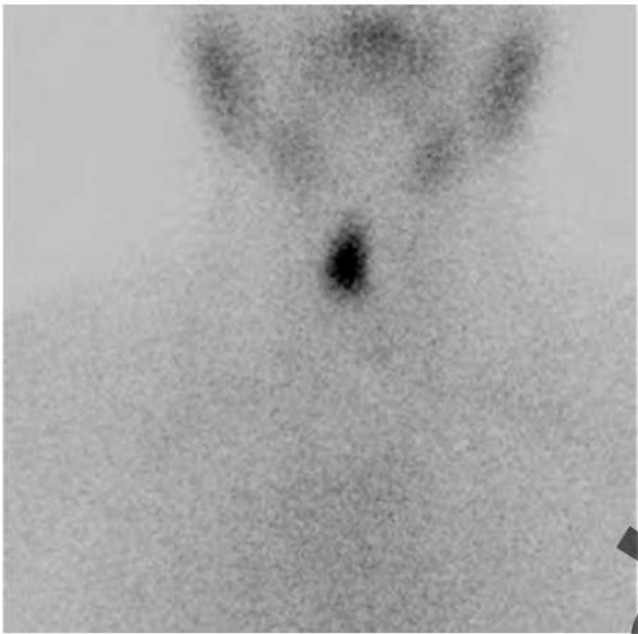


Рис. 3.52. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-пертехнетатом. Состояние после тиреоидэктомии. «Остаточная» тиреоидная ткань в ложе щитовидной железы

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

По литературным данным, чувствительность планарной сцинтиграфии

с ^{99m}Tc-пертехнетатом в диагностике «холодных» узлов составляет 100%, специфичность в среднем 70%. Чувствительность ^{99m}Tc-пертехнетата при диагностике наличия остаточной ткани составляет порядка 81%.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Ухудшение результатов исследования возможно при несоблюдении правил укладки пациента, его повышенной двигательной активности, применении недостаточной активности, следствием чего является недостоверная статистика распадов метки на сцинтиграммах, при несоблюдении пациентом правил подготовки к исследованию.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Невротические реакции, связанные с проведением исследования и нахождением пациента в замкнутом пространстве; крайне редко аллергические реакции на введение РФП.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Сцинтиграфия либо ПЭТ с РФП на основе йода, ограничения этих методов (см. выше).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kueh S.S., Roach P.J., Schembri G.P. Role of Tc-^{99m} pertechnetate for remnant scintigraphy post-thyroidectomy // Clin. Nucl. Med. - 2010. - Vol. 35 (9). - P. 671-674.

2. Pathak N., Nilegaonkar S., Rokade V. et al. Role of Tc^{99m} Pertechnetate Scintigraphy in Evaluation of thyroid Nodules with FNAC Results Suspicious for Neoplasm // Indian Journal of Applied Research. - Vol. 3 (7). - P. 466-468.

3. Sathekge M.M., Mageza R.B., Muthuphei M.N. et al. Evaluation of thyroid nodules with technetium-^{99m} MIBI and technetium-^{99m} pertechnetate // Head Neck. - 2001. -

Vol. 23 (4). - P. 305-310.

Сцинтиграфия всего тела с радиофармпрепаратами на основе йода

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

СИНОНИМЫ

Посттерапевтическая сцинтиграфия.

ОБОСНОВАНИЕ

Визуализация тканей дифференцированной тиреоидной карциномы основана на их способности захватывать из кровотока РФП на основе йода-123, -124 и -131 и длительно их удерживать (биологическое время полувыведения в здоровой ткани около 12 ч, в опухолевой 24-36 ч).

Основными РФП для сцинтиграфии всего тела являются изотонический ^{123}I, позволяющий выполнить исследование при относительно приемлемой лучевой нагрузке. Использование с этой целью ^{131}I **нежелательно,** так как лучевая нагрузка при проведении сцинтиграфии с активностью 50-100 МБк составляет не **менее 4-7 мЗв** при более низком качестве получаемого изображения. Кроме того, при введении перечисленных активностей радиойода очаговая доза в метастатической ткани может составить до 10 Гр, что не вызывает терапевтического эффекта, но блокирует работу натрий-йодного симпортера (на срок до двух месяцев) и соответственно сведет на нет результат последующей РЙТ (эффект «оглушения»).

^{124}I является позитрон-излучающей радиометкой и используется в лечебных учреждениях с собственной циклотронной наработкой РФП, что дешевле приобретения реакторного ^{124}I. ПЭТ с ^{124}I не имеет значимых преимуществ в качестве изображения и информативности исследования. Лучевая нагрузка составляет в среднем 6-7 мЗв.

Основной разновидностью исследования является посттерапевтическая сцин-тиграфия всего тела, при которой изображение получают без дополнительного введения диагностической активности ^{131}I, регистрируя распределение в организме лечебного РФП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОКАЗАНИЯ

Целью исследования является выявление резидуальных очагов, регионарных и отдаленных метастазов дифференцированного РЩЖ и оценка радикальности проведенной РЙТ (в случае проведения посттеравпевтической сцинтиграфии).

Показания к проведению исследования:

• все пациенты, получившие РЙТ по поводу дифференцированного РЩЖ (посттерапевтическая сцинтиграфия);

• значения опухолевых маркеров в «сером диапазоне» у больных, перенесших

РЙТ;

• противоречивые результаты лабораторных и лучевых методов исследования относительно наличия рецидива/прогрессирования заболевания;

• необходимость досрочного перевода пациента с супрессивного на заместительный режим гормонотерапии;

• диагностика радиойод-резистентного РЩЖ.

Примечание. Крайне сомнительны показания к проведению сцинтиграфии всего тела с введением **диагностической активности** РФП у больных, не прошедших радиойодабляции, поскольку из-за перераспределения радиометки в тиреоидном остатке выявляемость регионарных и отдаленных метастазов снижается, а судить о наличии рецидивной опухоли в ложе железы и вовсе невозможно. Кроме того, такая сцинтиграфия нецелесообразна для пациентов с очевидными показаниями к РЙТ, поскольку ее результаты не влияют на выбор режима системного лучевого лечения, а суждение о распространенности заболевания можно получить по посттерапевтическим сцинтиграммам. Категорически неприемлемо заменять диагностической сцинтиграфией всего тела общепринятый набор катамнестических исследований.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Общие для радионуклидных исследований: непереносимость РФП, беременность, лактация (требуется сцеживание и утилизация грудного молока в течение двух суток после введения радиометки), общее тяжелое состояние больного, препятствующее доставке его в отделение ядерной медицины. В случае посттерапевтической сцинтиграфии противопоказания те же, что и для радиойодтерапии.

ПОДГОТОВКА

Включает строгое ограничение поступления экзогенного йода в течение четырех недель (см. приложение), отмену синтетических тиреоидных гормонов той же продолжительности либо индукцию захвата радиойода инъекциями рекомбинантного ТТГ (две внутримышечные инъекции по 0,9 мг тирогена[A] с промежутком в 24 ч, в РФ препарат пока не зарегистрирован). Накануне исследования рекомендовано обильное питье и регулярное опорожнение кишечника, при проведении посттерапевтической сцинтиграфии - тщательная дезактивация кожных покровов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Регистрация изображения производится в случае введения диагностической «активности» через 12-24 ч после инъекции радиометки, при посттерапевтической сцинтиграфии - по выводу пациента из закрытого режима (как правило, 3-5 сут). Проводится сцинтиграфия всего тела в передней и задней проекции со скоростью движения стола 5-10 см в минуту с набором не менее 200 000 импульсов на проекцию в матрицу не крупнее 128×128 пикселей. При наличии показаний (см. ниже) проводится гибридная однофотонная эмиссионная и рентгеновская томография избранных зон интереса.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Физиологическим является накопление РФП в слюнных железах, ЖКТ, миокарде, мочевыводящих путях. Кроме того, возможно артефактное накопление радиойода в очагах воспаления, в том числе посттравматического.

Накопление радиометки в ложе щитовидной железы в случае проведения исследования после первого курса РЙТ или у больных, получивших только хирургическое лечение, обычно является следствием захвата радиойода тиреоидным остатком (рис. 3.53). Отсутствие накопления радиометки в ложе щитовидной железы может быть обусловлено как действительно полным удалением щитовидной железы на хирургическом этапе лечения, так и следствием экзогенной блокады тиреоидного остатка пищевым йодом

https://t.me/medicina_free

вследствие нарушения режима подготовки к РЙТ, особенно если тиреоидный остаток визуализировался до лечения на сцинтиграммах с ^{99m}Tc-пертехнетатом.

Накопление радиоактивного йода в ложе щитовидной железы в более поздние сроки у больного, получившего радикальное лечение с долженствующей подготовкой, является признаком местного рецидива либо поражения паратрахеальных лимфатических узлов.

Любое накопление РФП вне ложа щитовидной железы является признаком метастатического процесса (рис. 3.54) и требует уточняющего анатомического позиционирования патологических очагов с помощью гибридного исследования.

Примечание. Ввиду значительной вариабельности расположения тиреоидного остатка, а также физиологической фиксации радиойода до 50% очагов накопления метки на планарных сцинти-

граммах локализуются и соответственно интерпретируются неверно. Поэтому для практической деятельности следует проводить однофотонную эмиссионную КТ при любом накоплении радиометки не по срединной линии шеи или в том случае, если «активность» в пищеварительном тракте или в мочевых путях не изменила локализацию на отсроченных сцинтиграммах.

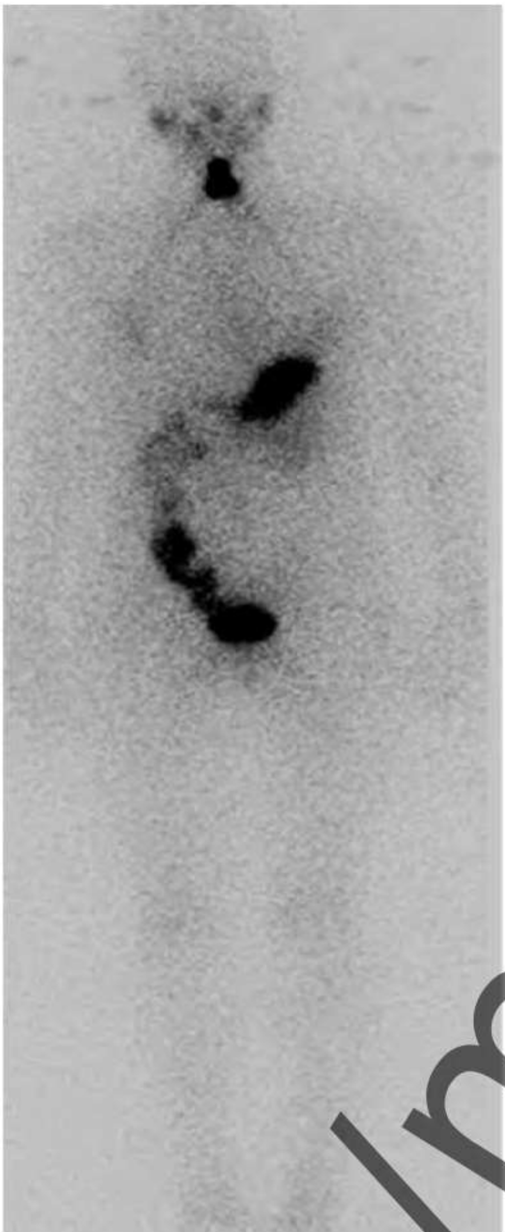


Рис. 3.53. Посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела с ^{131}I. Гиперфиксация РФП в проекции ложа щитовидной железы. Физиологическое накопление радиоиндикатора в кишечнике

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

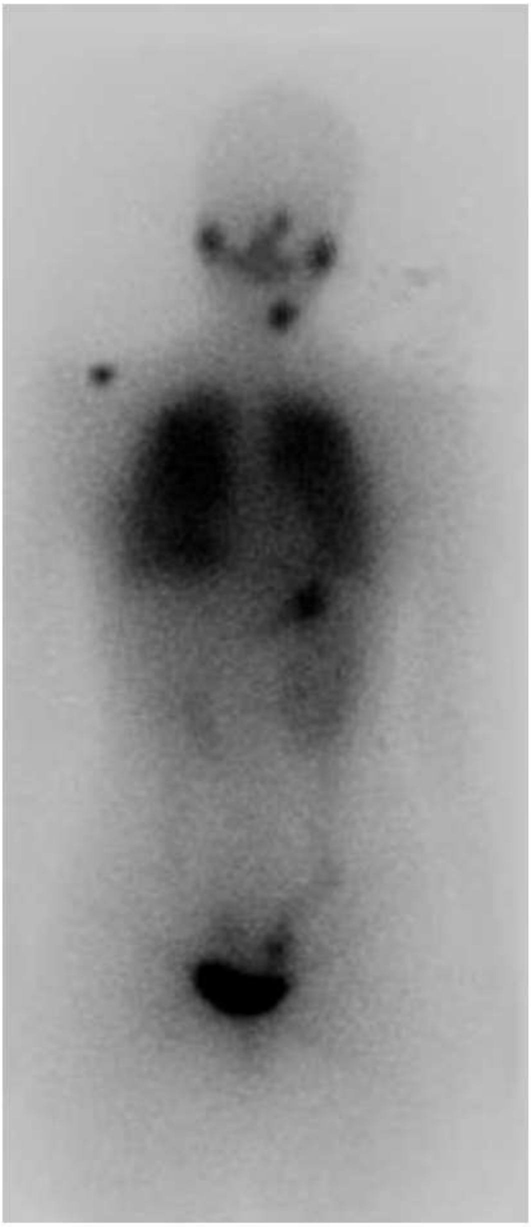


Рис. 3.54. Посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела с ^{131}I. Гиперфиксация радиофармпрепарата в левых отделах шеи и проекции легких

Завершает исследование расчет захвата радиометки относительного всего тела. При накоплении в ложе щитовидной железы более 10% от фиксированной организмом «активности» выявляемость регионарных и отдаленных метастазов значительно снижается.

Нередко затруднительным для радиолога является установление радиойодре-зистентности дифференцированных форм РЩЖ. При отсутствии накопления РФП в визуализируемых опухолевых очагах следует исключить в первую очередь экзогенную йодную блокаду, а также наличие метахронной опухоли иной природы. Дополнительным признаком в пользу суждения о радиойодрезистентности является несоответствие объема выявленных йодпозитивных очагов и интенсивности экспрессии опухолевых маркеров, а также отсутствие накопления РФП в очаге, ранее интенсивно накапливавшем радиометку. «Золотым стандартом» диагностики радиойодрезистентности является сопоставление результатов

сцинтиграфии с радиойодом и позитронных томограмм, выполненных после введения 18F-фтордезоксиглюкозы. Особенностью этой метки является нестабильность и неинтенсивность накопления в зрелых и йодчувствитель-ных метастазах дифференцированной тирео-идной карциномы. При этом в йоднегативных очагах практически всегда имеет место активное включение позитронизлучающего трейсе-ра (феномен «флип-флоп»). *При направлении такого пациента на ПЭТ всегда следует уточнять, что исследование проводится для диагностики йоднегативной опухоли, так как «обычному» пациенту с дифференцированным РЩЖ это исследование не показано.*

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

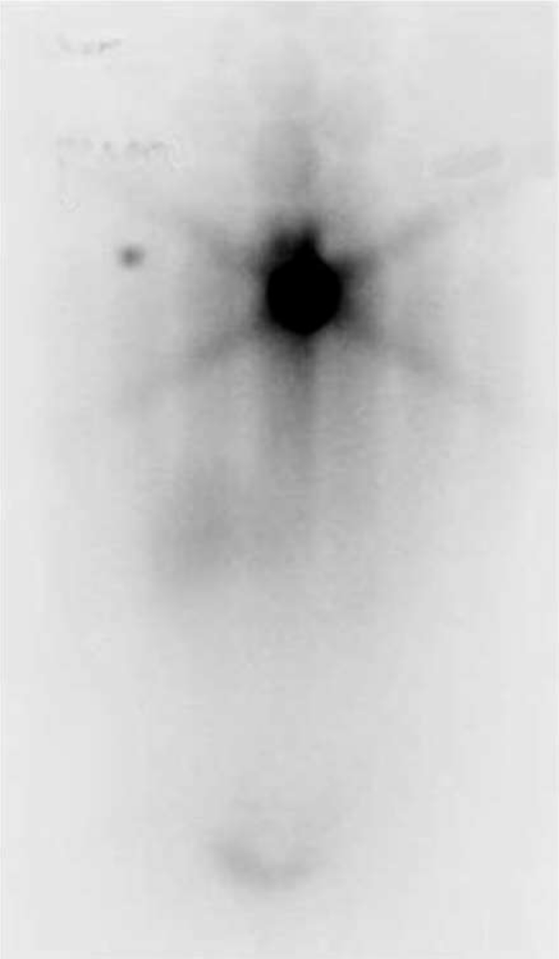


Рис. 3.55. Посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела с ^{131}I. Артефактное изображение по типу лучей звезды

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

По данным литературы, чувствительность планарной сцинтиграфии всего тела с ^{123}I и ^{124}I составляет 30-40%, специфичность 90-100%. Чувствительность планарной сцинтиграфии всего тела с ^{131}I составляет 45-75%, специфичность 90-100% в выявлении рецидивов или отдаленных метастазов дифференцированного РЩЖ.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Ухудшение результатов исследования возможно при несоблюдении правил укладки пациента, его повышенной двигательной активности, применении недостаточной активности, следствием чего является недостоверная статистика распадов метки на сцинтиграммах, при избыточном излучении от тела пациента (выполнение посттерапевтической сцинтиграфии ранее 3 сут после введения РФП; в этом случае рекомендуется повторное исследование через 1-2 дня), при несоблюдении пациентом правил подготовки к исследованию, наличии точечного очага интенсивного захвата метки с формированием артефактного изображения по типу лучей звезды (рис. 3.55).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Невротические реакции, связанные с нахождением пациента в замкнутом пространстве; крайне редко аллергические реакции на введение РФП.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Не существуют.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Румянцев П.О., Румянцева У.В., Саенко А.А. Рак щитовидной железы. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - С. 24.

2. Biersack H.-J. Thyroid cancer. - Springer, 2005. - 363 p.

3. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer //

Thyroid. - 2009. - Vol. 19 (11). - P. 1167-1214.

4. Filesi M., S. A., Ventroni G., Melacrinis F.F., Ronga G. Role of initial iodine-131 whole-body scan and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma metastases // J. Nucl. Med. - 1998. - Vol. 39 (9). - P. 1542-1546.

5. Franceschi M., Kusic Z., Franceschi D. et al. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma // J. Nucl. Med. - 1996. - Vol. 37 (3). - P. 446-451.

6. Lubin E., Zatz S., Shimoni A. et al. Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma // J. Nucl. Med. - 1994. - Vol. 35 (2). - P. 257-262.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

7. Massin J.P., Garnier H., Savoie J.C. et al. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment // Cancer. - 1984. - Vol. 53. - P. 982-992.

8. Simpson W.J., Panzarella T., Carruthers J.S. et al. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients // Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1988. - Vol. 14 (6)). - P. 1063-1075.

9. Spanu A., Solinas M.E., Chessa F. et al. 131I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging // J. Nucl. Med. - 2009. -

Vol. 50. - P. 184-190.

10. Van Sorge-van Boxtel R.A., van Eck-Smit B.L., Goslings B.M. Comparison of serum thyroglobulin, 131I and 201Tl scintigraphy in the postoperative follow-up of differentiated thyroid cancer // Nucl.Med. Commun. - 1993. - Vol. 14 (5). - P. 365-372.

Сцинтиграфия щитовидной железы и паращитовидных желез с ^{99m}Tc-метоксиизобутилизонитрилом (технетрилом)

СИНОНИМЫ

MIBI, sesta-MIBI. **ОБОСНОВАНИЕ**

Визуализация злокачественных новообразований щитовидной железы, а также аденомы паращитовидных желез основана на свойстве радиометки - ^{99m}Tc-изобутилизонитрила - с некоторым преимуществом накапливаться в эпителиальных злокачественных опухолях, а также в аденомах паращитовидных желез. При этом в первом случае происходит раннее накопление радиометки с последующим быстрым ее выведением из очага, при патологии паращитовидных желез накопление РФП, напротив, преобладает над выведением.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОКАЗАНИЯ

Выявление узлов щитовидной железы, подозрительных на рак; диагностика и локализация аденом паращитовидных желез. Показаниями к проведению исследования являются:

• многоузловой зоб с наличием «холодных», по данным тиреосцинтиграфии с ^{99m}Tc-пертехнетатом, узлов - для определения очагов, подлежащих пункции в приоритетном порядке;

• лабораторная картина гиперпаратиреоза с целью исключения очагов гиперплазии/опухоли паращитовидных желез.

Примечание. Сцинтиграфия с 99mTc-технетрилом не является методом дифференциальной диагностики РЩЖ. Кроме того, ее результаты недостаточно информативны при определении поражения регионарных лимфатических узлов. С этой целью должно использоваться цитологическое исследование с определением концентрации тиреоглобулина в смыве с иглы, выполненное под контролем ультрасонографии.

Поиск аденомы паращитовидной железы с помощью радионуклидного метода бесполезен в отсутствие **лабораторно** подтвержденного гиперпаратиреоза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Общие для радионуклидных исследований: непереносимость компонентов РФП, беременность, лактация (требуется сцеживание и утилизация грудного

молока в течение двух суток после введения радиометки), общее тяжелое состояние больного, препятствующее доставке его в отделение ядерной медицины.

ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

Не требуется. Для полноценной интерпретации результатов целесообразно двухфазное исследование с проведением на первом этапе сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пертехнетатом, а при проведении исследования с целью поиска аденом паращито-видной железы - результаты исследования кальция и ПТГ в крови.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводится в три этапа, через 15, 60 и 120 мин после введения РФП. ^{99m}Tc-технетрил активностью 550-700 МБк вводится внутривенно. Запись производится в течение 10-20 мин, до достижения набора не менее чем 70 000 распадов на 1 проекцию в матрицу не крупнее 128×128 пикселей. Для удобства последующей обработки повторные сцинтиграммы регистрируются с той же продолжительностью сбора информации и размером матрицы. Положение пациента лежа на столе, с валиком под шейным отделом позвоночника. При исследовании по поводу выявленных на сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пертехнетатом «холодных» узлов дополнительных технических приемов, как правило, не требуется. При поиске очаговой гиперплазии паращитовидных желез небольших размеров исследование рекомендуется завершать выполнением однофотонной эмиссионной КТ.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Физиологическим является накопление радиометки слюнными, молочными железами, скелетными мышцами, миокардом и желчными путями. На ранних сцинтиграммах определяется значительное накопление РФП в легких. В щитовидной железе в норме накопление резко обеднено и пропорционально накоплению технециевой метки (например, «горячий» по ^{99m}Tc-пертехнетату узел будет избыточно захватывать метку и на сцинтиграммах с ^{99m}Tc-технетрилом).

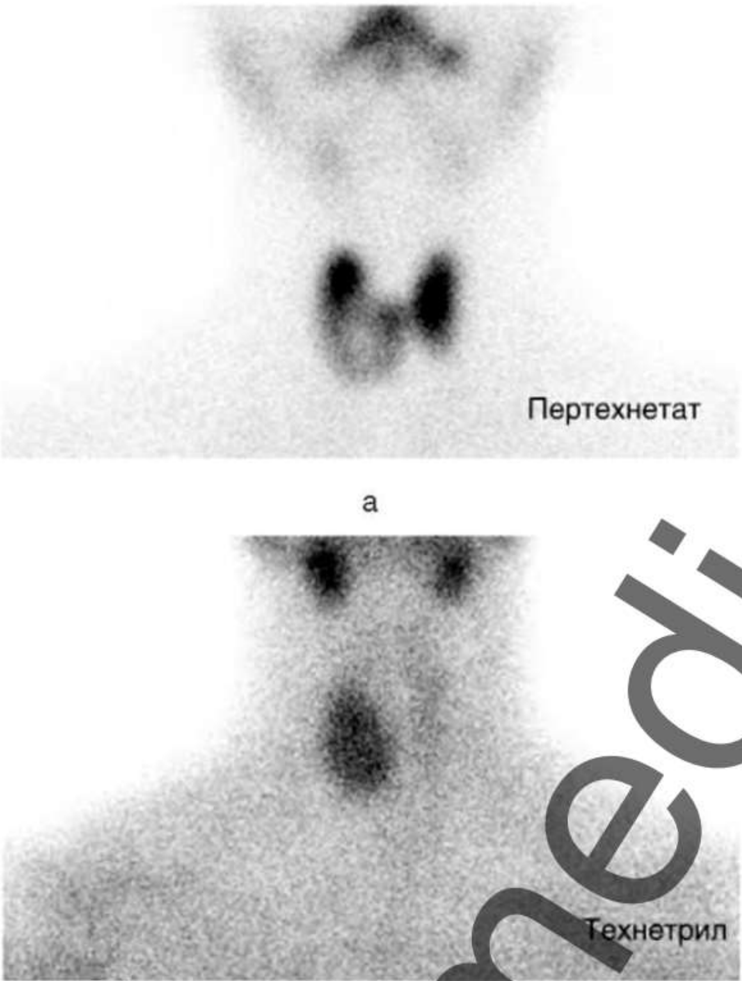
Гипофиксация метки в «холодном» по ^{99m}Tc-пертехнетату узле характерна для неспецифических очаговых изменений в тиреоидной ткани (рис. 3.56). Для злокачественно перерожденного узла характерна гиперфиксация метки на 15 мин исследования в месте ранее выявленного «холодного» фокуса, с последующим **снижением** активности метки по сравнению с окружающими тканями (рис. 3.57).

https://t.me/medicina_free



а б

Рис. 3.56. Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{99m}Тс-пертехнетатом и ^{99m}Тс-технетрилом. «Холодный» узел левой доли щитовидной железы



б

Рис. 3.57. Гиперфиксация ^{99m}Тс-технетрилом в проекции «холодного» узла правой доли щитовидной железы

Очаговая гиперплазия паращитовидных желез на ранних сцинтиграммах может либо не проявляться никак, либо проявляться неотчетливой очаговой гиперфиксацией, однако через 60 и 120 мин на фоне обедненного захвата радиометки щитовидной железой все более четко визуализируются «горячие» узлы, чаще по боковому контуру органа (рис. 3.58, см. цв. вклейку). Следует отметить, что такая «идеальная» картина встречается не более чем в 30-40% наблюдений у больных с аденомами больших размеров и тяжелым гиперпаратиреозом. При пограничных значениях концентрации ПТГ в кровотоке, а также экранировании паращитовидных желез тканью щитовидной железы надежная визуализация патологически измененной ткани возможна только по результатам однофо-тонной эмиссионной КТ (рис. 3.59, см. цв. вклейку).

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

По литературным данным, чувствительность сцинтиграфии с ^{99m}Тс-технетрилом при диагностике метастазов йоднегативного РЩЖ составляет от 36 до 94%, специфичность от 71 до 99%. В диагностике гиперпаратиреоза при выполнении сцин-тиграфии в планарном режиме чувствительность ^{99m}Тс-технетрила колеблется от 63 до 88%, специфичность от 92 до 96%. В то же время при выполнении **одно-фотонной эмиссионной КТ** чувствительность метода повышается до 90-96%.

В диагностике метастазов МРЩЖ ^{99m}Тс-технетрил имеет низкую чувствительность: 25-47%.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Ухудшение результатов исследования возможно при несоблюдении правил укладки пациента, его повышенной двигательной активности, применении недостаточной активности, следствием чего является недостоверная статистика распадов метки на сцинтиграммах.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Невротические реакции, связанные с нахождением пациента в замкнутом пространстве; крайне редко аллергические реакции на введение РФП. В ближайшие минуты после внутривенной инъекции возможно кратковременное появление металлического привкуса во рту (лечения не требует).

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Сцинтиграфия с таллием-201-хлоридом, проводимая по аналогичным показаниям. Однако доступность этого РФП ограниченна, а лучевая нагрузка существенно выше, чем при проведении исследования с технециевой меткой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олейник Н.А., Румянцев П.О., Ильин А.А. и др. Применение технетрила (МИБИ) в диагностике опухолей щитовидной железы и метастазов папиллярного РЩЖ в лимфоузлы шеи // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 1999. - Т. 44. - № 1 - С. 35-43.

2. Фомин Д.К., Тарарухина О.Б., Смирнова Н.К. Двухиндикаторная тиреосцинтиграфия в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // Вестник РНЦРР. - 2011. - № 11. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/fomin_v11.htm.

3. Alam M.D. S., Kasagi K., Misaki T. et al. Diagnosticvalueoftechnetium-99 mmethoxyisobutyllsonitrile (99mTc-MIBI) scintigraphyindetectingthyroidcancermetastase s: acriticalevaluation // Thyroid. - 1998. - Vol. 8. - P. 1091-1100.

4. Diehl M., Risse J.H., Brandt-Mainz K. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study //

Eur.J. Nucl. Med. - 2001. - Vol. 28. - P. 1671-1676.

5. Fujie S., Okumura Y., Sato S. et al. Diagnostic capabilities of I-131, TI-201, and Tc-99 m-MIBI scintigraphy for metastatic differentiated thyroid carcinoma after total thyroidectomy // Acta Med. Okayama. - 2005. - Vol. 59. - P. 99-107.

6. Fuster D., Ybarra J. et al. Role of pre-operative imaging using 99mTc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy // Eur.J. Nucl. Med.Mol. Imaging. - 2006. - Vol. 33 (4). -

P. 467-473.

7. Kairys J.C., Daskalakis C. et al. Surgeon-performed ultrasound for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism // World J. Surg. - 2006. - Vol. 30 (9). - P. 1658-1663; discussion 1664.

8. Moka D., Voth E. et al. Technetium 99m-MIBI-SPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas // Surgery. - 2000. - Vol. 128 (1). - P. 29-35.

9. Nmec J., Nyvltova O., Blazek T. et al. Positivethyroidcancerscintigraphyusingtechnetiu m-99 mmethoxyisobutylisonitrile // Eur.J. Nucl. Med. - 1996. - Vol. 23. - P. 69-71.

10. Ronga G., Ventroni G., Montesano T. et al. Sensitivity of [99mTc] methoxyisobutylisonitrile scan in patients with metastatic differentiated thyroid cancer // Q.J. Nucl. Med.Mol. Imaging. - 2007. - Vol. 51. - P. 364-371.

11. Rubello D., Mazzarotto R., Casara D. Theroleoftechnetium-99 mmethoxyisobutyli-s onitrilescintigraphyintheplanningof therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery // Eur.J. Nucl. Med. - 2000. - Vol. 27. - P. 431-440.

12. Ruda J.M., Hollenbeak C.S. et al. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003 // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. -

2005. - Vol. 132 (3). - P. 359-372.

13. Schachter P.P., Issa N. et al. Early, postinfection MIBI-SPECT as the only preoperative localizing study for minimally invasive parathyroidectomy // Arch. Surg. - 2004. - Vol. 139 (4). - P. 433-437.

14. ^{99m}Tc-Sestamibi: Clinical Applications / Bucerius, Jan, Ahmadzadehfar, Hojjat, Biersack, Hans-Jürgen (Eds.). - 2012.

15. Ugur O., Kostaklu L., Güler N. et al. Comparison of ^{99m}Tc (V) -DMSA, ^{201}Tl and ^{99m}Tc-MIBI imaging in the follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid //

Eur. J. Nucl. Med. - 1996. - Vol. 23. - P. 1367-1371.

Сцинтиграфия всего тела с ^{123}I-метайодбензилгуанидином

СИНОНИМЫ

MIBG. **ОБОСНОВАНИЕ**

Методика основана на визуализации катехоламин-секретирующих опухолей с помощью производного гуанидина, который захватывается из кровотока тем же механизмом трансмембранного транспорта, что и норадреналин.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОКАЗАНИЯ

Целью исследования является выявление первичных очагов феохромоцитомы, параганглиомы и нейробластомы, а также их метастазов. Показания к проведению исследования:

• гиперэкскреция катехоламинов с мочой;

• дифференциальная диагностика объемных образований надпочечников, выявленных другими инструментальными методами исследования.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

https://t.me/medicina_free

Общие для радионуклидных исследований: непереносимость РФП, беременность, лактация (требуется сцеживание и утилизация грудного молока в течение двух суток после введения радиометки), общее тяжелое состояние больного, препятствующее доставке его в отделение ядерной медицины.

ПОДГОТОВКА

Включает насыщение щитовидной железы экзогенным йодом: нанесение йодной настойки на кожные покровы, прием йода + [калия йодид + глицерол] (Люголя раствор с глицерином•) (одна капля в 100 мл воды или молока), пищевых добавок, обогащенных йодом, в течение недели. Необходима отмена или значительное ограничение приема адреноблокаторов (α- и β-) и адреномиметиков. При невозможности полной отмены адреноблокаторов, что чаще всего обусловлено некоррипируемой АГ, при интерпретации сцинтиграмм следует учитывать сниженный захват РФП патологическими очагами.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

РФП активностью 130-300 МБк вводится внутривенно. Исследование проводится через 12-24 ч. Выполняется сцинтиграфия **только** всего тела в передней и задней проекциях с набором 200 000 импульсов на проекцию, с **обязательным многократным опорожнением мочевого пузыря.**

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Физиологическим является накопление РФП миокардом, печенью, слюнными железами, мочевыводящими путями. Патологически измененная ткань определяется в виде «горячего» очага с наиболее частой локализацией в надпочечниках, легких (рис. 3.60, см. цв. вклейку).

Однако нередки и «экзотические» локализации опухолей, в частности, в костях скелета, мочевом пузыре, что требует точного соблюдения методики регистрации изображения. Условно, при надлежащей подготовке пациента, патологическим можно считать очаг, захватывающий радиометку на 20% больше, чем печень. В случае отсутствия визуализации «горячего» очага, тем более при сокращенной подготовке пациента к исследованию или небольшом превышении экскреции катехоламинов мочой, обязательно проведение однофотонной эмиссионной КТ (рис. 3.61, см. цв. вклейку).

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

По литературным данным, чувствительность сцинтиграфии всего тела с ^{123}I-метайодбензилгуанидином в диагностике феохромоцитомы составляет 82-96%, специфичность 84-100%. При диагностике нейробластомы чувствительность и специфичность составляют 68 и 64% соответственно.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Неполная отмена адреноблокаторов - снижение терапевтического захвата, правостороннее расположение опухоли надпочечника. В последнем случае обязательно выполнение однофотонной эмиссионной КТ, так как небольшие опухоли или опухоли, неинтенсивно захватывающие метку, могут быть экранированы физиологическим включением РФП в печени.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Невротические реакции, связанные с проведением исследования и нахождением пациента в замкнутом пространстве; крайне редко аллергические реакции на введение РФП.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Сцинтиграфия всего тела с меченым соматостатином. Используется при отсутствии накопления меченого метайодбензилгуанидина в патологических очагах, а также при невозможности отмены симпатолитиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gulleret U. et al. Detecting Pheochromocytoma // Ann. Surg. - 2006. - Vol. 243 (1). -

P. 102-107.

2. Ilias I., Divgi C., Pacak K. Current role of MIBG in the diagnosis of pheochromacytoma

and medullary thyroid cancer // Semin. Nucl. Med. - 2011. - Vol. 41 (5). - P. 364-368.

3. Lumachi F. et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromacytomas: a prospective study // Nucl. Med. Commun. - 2006. - Vol. 27 (7). - P. 583-587.

4. Piccardo A. et al. Comparison of 18F-dopa PET/CT and 123I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2012. - Vol. 39 (1). - P. 57-71.

5. Van Der Horst-Schrivers A.N. et al. Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localizing phaeochromocytomas - experience and meta-analysis // Anticancer Research. -

2006. - Vol. 26. - P. 1599-1604.

6. Wiseman G. et al. Usefulness of 123I-MIBG Scintigraphy in the evaluation of patients with knownor suspected primary or metastatic pheochromacytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial // J. Nucl. Med. - 2009. - Vol. 50. - P. 1448-1454.

ТОНКОИГОЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ванушко В.Э.

СИНОНИМЫ

Тонкоигольная пункционная биопсия, пункционная биопсия щитовидной железы.

ОБОСНОВАНИЕ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Дифференциальная диагностика заболеваний щитовидной железы для выбора оптимальной тактики лечения.

В настоящее время ТАБ - самый эффективный метод дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений щитовидной железы. Точность метода полностью зависит от квалификации специалистов, принимающих участие в выполнении процедуры и цитологическом исследовании полученных пунктатов.

Ряд дополнительных исследований полученного материала (иммуноцитохими-ческий анализ, полимеразная цепная реакция) позволяют выявлять редкие опухоли щитовидной железы, проводить дифференциальную диагностику с лимфомами, хроническим АИТ и в отдельных случаях уточнять диагноз при неопределенных заключениях цитологического исследования, таких как «фолликулярная неоплазия».

ЦЕЛЬ

• Установление цитологического диагноза при любых узловых образованиях щитовидной железы.

• Дифференциальная диагностика тиреоидных и внетиреоидных поражений [околощитовидных желез (ОЩЖ), регионарных лимфатических узлов].

• Аспирация жидкости из кистозных полостей узлов с возможным их склерозированием.

ПОКАЗАНИЯ

• Все пальпируемые узлы щитовидной железы диаметром более 1 см, в том числе случайно выявленные при УЗИ.

• Узлы щитовидной железы диаметром менее 1 см, пальпируемые или выявленные случайно при УЗИ в случае обнаружения подозрительных (суспици-озных) ультразвуковых признаков:

◊ нечеткие контуры узла;

◊ центральная гиперваскуляризация образования;

◊ точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);

◊ вертикальный размер узла преобладает над горизонтальным.

• Узлы щитовидной железы у пациентов с анамнестическими, клиническими или лабораторными данными, свидетельствующими о высокой вероятности развития рака. Физикальные признаки:

◊ наличие узла высокой плотности или быстро растущего в течение 6-12 мес (внезапное увеличение размера, вероятнее всего, связано с кровоизлиянием в его паренхиму и не является подозрительным признаком);

◊ наличие узла, фиксированного к соседним анатомическим структурам или сочетающегося с увеличением регионарных лимфатических узлов, с параличом голосовой складки;

◊ симптомы инвазивного роста опухоли в соседние анатомические структуры шеи (дисфагия, дисфония).

• При наличии одного из указанных признаков вероятность последующего подтверждения злокачественности увеличивается в семь раз. При выявлении у пациента двух и более признаков вероятность обнаружения РЩЖ достигает практически 100%.

• Анамнестические данные:

◊ облучение головы и шеи;

◊ отягощенная по РЩЖ наследственность (семейный анамнез); ◊ наличие заболеваний, ассоциированных с синдромами множественной эндокринной неоплазии (МЭН) (нейрофиброматоз, феохромоцитома, гиперпаратиреоз и др.);

◊ семейный аденоматозный полипоз ЖКТ и его подтипы (синдром Гарднера, Туркота); ◊ комплекс Карни; ◊ болезнь Коудена.

• Лабораторные признаки:

◊ повышенный уровень кальцитонина в крови (один из признаков, характерных для МРЩЖ).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нет.

ПОДГОТОВКА

Специальной подготовки не требуется.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Тонкоигольную пункционную биопсию проводят в амбулаторных условиях. Пациента необходимо проинформировать о безопасности процедуры и об отсутствии значимых осложнений, а также о возможности получить неадекватный для цитологического исследования материал (неинформативный результат). Пациент находится в горизонтальном положении с валиком под плечами, что обеспечивает расслабление шейной мускулатуры. После обработки места пункции антисептическим раствором под ультразвуковым контролем иглу вводят в узел, после чего осуществляют аспирацию. Большинство авторов рекомендуют использовать 5-10-миллилитровые шприцы с иглами 22-23 G. После проведения тонкоигольной пункционной биопсии необходима компрессия места прокола в течение 10-15 мин, чтобы предотвратить кровоизлияние в щитовидную железу.

Узловые образования часто имеют гетерогенную структуру, поэтому может потребоваться несколько аспираций из одного и того же узла для исследования различных его участков. Около трети всех образований имеют кистозный компонент, который образуется в результате ишемического некроза солидных участков. При микроскопии центрифугатов аспирированной из узлов жидкости в осадке обнаруживают, как правило, лишь небольшое количество фолликулярных клеток, не пригодных для интерпретации результатов. Получить более адекватный клеточный материал можно, выполнив прицельную пункцию солидных участков под ультразвуковым контролем.

Полученный при тонкоигольной пункционной биопсии материал переносят на предметные стекла (лучше со шлифованным краем) в виде однонаправленных мазков. Далее препарат фиксируют в зависимости от планируемого метода окрашивания.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Наиболее часто используют окраску по Папаниколау и по Маю-Грюнвальду- Гимзе. Окраска по Папаниколау позволяет более четко оценить особенности ядерного хроматина, в том числе внутриядерные цитоплазматические включения,

характерные для папиллярного рака. Кроме того, эта окраска помогает лучше охарактеризовать коллоид. С другой стороны, лимфоидные клетки лучше распознавать при окраске по Маю-Грюнвальду-Гимзе. Ряд авторов рекомендуют использовать окраску по *Diff-Quick,* если нужно срочно оценить адекватность полученного материала сразу после пункции. Пункцию повторяют в случае непригодности пунктата для цитологического исследования.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

На основании цитологического исследования пунктатов формулируют диагноз по современной международной цитологической классификации - *Bethesda Thyroid Classification,* 2009.

I. Неинформативная пункция (периферическая кровь, густой коллоид, кистоз-ная жидкость).

II. Доброкачественное образование (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический АИТ, подострый тиреоидит).

III. Атипия неопределенного значения.

IV. Фолликулярная неоплазия (новообразование).

V. Подозрение на злокачественное поражение (подозрение на папиллярный, медуллярный рак, метастатическую карциному, лимфому).

VI. Злокачественное поражение (папиллярный рак, низкодифференцирован-ный рак, медуллярный рак, анапластический рак).

Эта классификация была разработана для оценки риска злокачественности каждого из вариантов поражения щитовидной железы и выбора оптимальной лечебной тактики.

I. Неинформативная пункция - риск злокачественности 1-4%, рекомендуется повторная ТАБ.

II. Доброкачественное образование - риск злокачественности 0-4%, рекомендуется динамическое наблюдение.

III. Атипия неопределенного значения - риск злокачественности 5-15%, рекомендуется повторная ТАБ.

IV. Фолликулярная неоплазия (новообразование) - риск злокачественности 15-30%, рекомендуется гемитиреоидэктомия с интраоперационным гистологическим исследованием.

V. Подозрение на злокачественное поражение - риск злокачественности 60-75%, рекомендуется тиреоидэктомия.

VI. Злокачественное поражение - риск злокачественности 97-99%, рекомендуется тиреоидэктомия.

Любой описательный ответ цитологического исследования пунктатов расценивают как неинформативный. В данной ситуации необходимо проконсультировать цитологический материал у альтернативного морфолога или повторить биопсию.

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

По сводным литературным данным, чувствительность ТАБ составляет 65-98%, специфичность 75-100%, положительная прогностическая ценность 50-96%. Среднее число ложноположительных и ложноотрицательных заключений в отношении РЩЖ не более 5%.

ОСЛОЖНЕНИЯ

ТАБ не имеет каких-либо существенных осложнений. Возможны развитие подкожной гематомы, кровоизлияния в области узла и локальная, сохраняющаяся некоторое время болезненность в месте пункции. В редких случаях аспирация кистозных образований осложняется острым воспалительным процессом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Association of clinical endocrinologists and Associazione Madici endocrinology Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // Endocrine Practice. - 2006. - Vol. 12. - N 1. - P. 63-102.

2. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // Eur.J. Endocrinol. - 2006. - Vol. 154. - P. 787-803.

3. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (the American Thyroid Association Guidelines Taskforce) // Thyroid. - 2006. - Vol. 16. - N 2. - P. 1-33.

4. Mazzaferri E.L., Harmer C., Mallick U.K., Kendall-Taylor P. Practical Management of Thyroid Cancer. - Springer-Verlag London Limited, 2006. - 445 p.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ

ЖЕЛЕЗ

Артемова А.М.

СИНОНИМЫ

Эхография, сонография, ультрасонография.

ОБОСНОВАНИЕ

УЗИ для выявления измененных ОЩЖ впервые было применено в 70-е гг. XX в. Это был первый неинвазивный, высокоинформативный метод обнаружения аденом и гиперплазированных ОЩЖ. В настоящее время УЗИ остается базовым методом топической диагностики при первичном и вторичном гиперпаратиреозе благодаря таким характеристикам, как доступность, высокая точность, отсутствие ионизирующего излучения и противопоказаний. Существенным недостатком ультразвукого метода является недоступность для исследования некоторых областей возможного расположения эктопированных ОЩЖ. Эхография не позволяет выявить аденомы ОЩЖ, расположенные в нижнем средостении, в ряде случаев в верхнем

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

средостении, полностью за трахеей, за пищеводом. Поэтому в настоящее время УЗИ применяется, как правило, в сочетании со сцинтиграфией с ^{99m}Tc-технетрилом или мультиспиральной КТ (МСКТ).

ЦЕЛЬ

Определение локализации опухоли или гиперплазированных ОЩЖ.

ПОКАЗАНИЯ

Клинико-лабораторные или лабораторные признаки гиперпаратиреоза (первичного, вторичного и третичного).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказаний к УЗИ ОЩЖ нет.

ПОДГОТОВКА

Подготовки не требуется.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Ультразвуковой метод не позволяет получить изображение нормальных ОЩЖ из-за их малых размеров. В связи с этим УЗИ ОЩЖ представляет собой поиск дополнительных образований в местах их нормального расположения и в областях возможной эктопии, доступных для данного метода.

УЗИ щитовидной железы и ОЩЖ проводят в положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой. Применяются линейные датчики с частотой 7,5-13 МГц, дополнительно для осмотра верхних отделов средостения можно использовать конвексные датчики с частотой 3,5-5 МГц. Для получения изображения проводится поперечное и продольное сканирование по передней поверхности шеи от подъязычной кости до яремной вырезки и грудино-ключично-сосцевидных мышц латерально. Целесообразно до начала поиска патологически измененных ОЩЖ провести осмотр щитовидной железы. Это позволит правильнее интерпретировать принадлежность найденных образований, а также выявить патологию щитовидной железы, требующую хирургического лечения, что необходимо для правильного планирования объема оперативного вмешательства. Особое внимание уделяется местам нормального расположения ОЩЖ в ретро-тиреоидальном пространстве, далее осматриваются области возможной эктопии. Исследование завершается осмотром регионарных шейных лимфатических узлов для исключения метастазов образований щитовидной железы или ОЩЖ.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Околощитовидные железы в норме

Неизмененные ОЩЖ из-за маленьких размеров при эхографии не визуализируются. Средние размеры ОЩЖ 0,5×0,3×0,2 см. Количество в норме 4 (2 верхние, 2 нижние), хотя, по данным разных патологоанатомических исследований, число их может варьировать: 3 ОЩЖ находят в 3-6% случаев, 5 - в 5-6%, 6 - в 0,5% случаев; описаны раритетные случаи до 12 ОЩЖ. Типичное расположение ОЩЖ: по задней поверхности щитовидной железы, верхние - на границе верхней и средней трети долей щитовидной железы или за средней третью, нижние - на уровне нижней трети или у нижнего полюса или ниже щитовидной железы на боковой поверхности трахеи.

Аномалии расположения околощитовидных желез

Эктопия ОЩЖ встречается в 6-19% случаев. Наиболее часто атипично расположенные ОЩЖ находят в верхнем средостении, реже в нижнем средостении и на шее, вне мест их обычного расположения: за пищеводом, трахеей, латеральнее щитовидной железы, у верхнего полюса долей щитовидной железы. Наиболее редкая эктопия - интратиреоидное расположение.

Гиперплазия околощитовидных желез

Гиперплазия всех ОЩЖ характерна для вторичного гиперпаратиреоза. При первичном гиперпаратиреозе встречается только в 5-15% случаев, часто при синдроме МЭН-1 и МЭН-2 и семейной форме гиперпаратиреоза. Эхографически гиперплазированная ОЩЖ определяется как образование овальной формы, значительно реже округлой и близкой к линейной, с четкими контурами, однородной структуры, гипоэхогенное (рис. 3.62, см. цв. вклейку). При цветовой допплерогра-фии, как правило, выявляется кровоток на периферии или как на периферии, так и в центре железы. При типичном расположении измененные ОЩЖ определяются на задней поверхности щитовидной железы, на разных уровнях: верхние могут располагаться за средней третью доли щитовидной железы, на границе верхней и средней трети, реже за верхней третью, нижние за нижней третью, у нижнего полюса, книзу от нижнего полюса долей, на 0,5-2,0 см, на боковой поверхности трахеи. Редко все ОЩЖ увеличены в равной степени. Одна или две железы могут значительно преобладать в размерах (рис. 3.63). В большинстве случаев между объемом гиперплазированных ОЩЖ и уровнем ПТГ существует положительная корреляция. Степень выраженности гиперплазии при первичном гиперпарати-реозе, как правило, значительно меньше, чем при вторичном гиперпаратиреозе.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.63. а - гиперплазия правых околощитовидных желез. Продольный срез; б - гиперплазия верхней левой околощитовидной железы. Продольный срез; в - гиперплазия левой нижней околощитовидной железы. Продольный срез. Вторичный гиперпаратиреоз

Нередко значительно гиперплазированные железы при вторичном и третичном гиперпаратиреозе имеют «дольчатую» структуру, и в них определяются кальци-наты. УЗИ у пациентов со вторичным гиперпаратиреозом используется не только для выявления увеличенных ОЩЖ, но и для динамического контроля за размерами ОЩЖ в процессе консервативного лечения. При рецидивах вторичного гипер-паратиреоза после тотальной паратиреоидэктомии ультразвуковая диагностика информативна в выявлении гипертрофии аутотрансплантата.

Аденомы околощитовидных желез

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В 75-90% случаев причиной развития ПГПТ является солитарная аденома ОЩЖ, множественные аденомы встречаются значительно реже - в 2-11%. Для третичного гиперпаратиреоза характерно развитие вторичных аденом на фоне гиперплазии. Эхографическая картина аденомы и гиперплазии ОЩЖ не имеет патогномоничных характеристик, и дифференцировать их возможно только при гистологическом исследовании. При УЗИ аденомы ОЩЖ, как и гиперплазированные железы, наиболее часто определяются как образования овальной формы, с четкими контурами, чаще однородной структуры, пониженной эхогенности, хорошо васкуляризирован-ные (рис. 3.64, см. цв. вклейку, 3.65). Реже аденомы имеют округлую или неправильную, в некоторых случаях причудливую форму (рис. 3.66). Аденомы больших размеров могут содержать жидкостные зоны и кальцинаты. В настоящее время средний размер аденом по результатам хирургического лечения не превышает, как правило, 2,0-2,5 см. «Гигантские» аденомы, диаметром больше 5-6 см, весом 30 г и более, встречаются значительно реже. Размеры и вес аденом положительно коррелируют с уровнем ПТГ и кальция в крови. Множественные аденомы могут быть как односторонними, так и двусторонними (рис. 3.67). УЗИ эффективно не только в выявлении типично расположенных аденом, но и во многих случаях образований из эктопированных ОЩЖ, например, в верхнем средостении (рис. 3.68).



Рис. 3.65. Аденома правой нижней околощитовидной железы

Рак околощитовидных желез

Рак ОЩЖ является редкой патологией и составляет 0,005% от всех видов карцином. В 90% это гормонально-активный рак. Только в 1-3% всех случаев ПГПТ причиной его развития является рак ОЩЖ. УЗИ не позволяет дифференцировать гормонально-активный рак ОЩЖ от аденомы или гиперплазии. Эхографически рак имеет практически те же характеристики, что и доброкачественные измене-

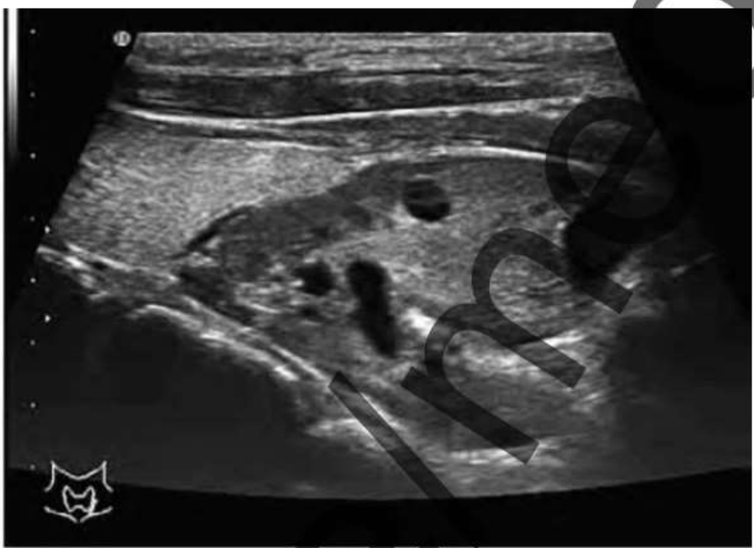


Рис. 3.66. Большая аденома неправильной формы левой нижней околощитовидной железы. Продольный срез

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free



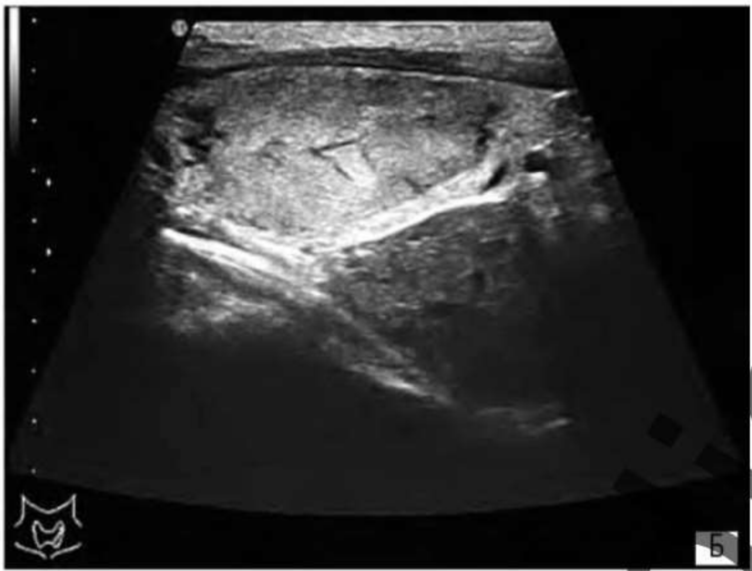


Рис. 3.67. Множественные аденомы околощитовидных желез: А - аденома правой верхней околощитовидной железы. Продольный срез; Б - аденома левой верхней околощитовидной железы. Продольный срез. Сочетание с многоузловым зобом

ния ОЩЖ (рис. 3.69). С высокой вероятностью предположить злокачественный характер выявленного образования ОЩЖ можно только при выявлении метастатически измененных регионарных лимфатических узлов.



Рис. 3.68. Атипичное расположение аденомы околощитовидной железы в верхнем средостении

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free



Рис. 3.69. Рак правой нижней околощитовидной железы

Операционные характеристики

УЗИ является высоко информативным методом топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе: по разным источникам, чувствительность составляет 60-89%, специфичность 75-88%, прогностическая ценность положительного результата 86-99%. Лучшие результаты УЗИ показывает в выявлении единичных, типично расположенных, гормонально-активных опухолей ОЩЖ. При множественных поражениях и рецидивном гиперпаратиреозе чувствительность метода снижается до 36-63%. Чувствительность УЗИ при вторичном гиперпаратиреозе ниже, чем при первичном, и составляет 55-71%. В диагностике образований из эктопированных ОЩЖ чувствительность УЗИ уменьшается до 59%.

Факторы, влияющие на результат

Точность УЗИ ОЩЖ значительно зависит от опыта и квалификации врача. Многие авторы сообщают о снижении чувствительности метода на 20-40% в случаях проведения УЗИ врачами общей практики, не имеющими опыта в данной области. Диагностические возможности эхографии в выявлении измененных ОЩЖ уменьшаются при сопутствующих заболеваниях щитовидной железы, если они приводят к значительному увеличению ее объема. При больших размерах зоба с частично загрудинным расположением УЗИ ОЩЖ может оказаться неинформативным. Предшествующие операции на щитовидной железе и/или ОЩЖ, выраженная деформация шейного и грудного отделов позвоночника также являются факторами, снижающими результативность метода.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения при проведении УЗИ ОЩЖ не описаны.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

В настоящее время оптимальным методом топической диагностики при гипер-паратиреозе признано сочетанное применение УЗИ и сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом. Сцинтиграфия при гиперпаратиреозе имеет чувствительность 66-85%, специфичность 48-100%. Совместное использование этих технологий позволяет получить результаты, превышающие возможности каждого из этих методов по отдельности. Так, при первичном гиперпаратиреозе чувствительность комбинированного применения этих методов составляет 81-98%, специфичность 90-98%; при вторичном гиперпаратиреозе чувствительность 88%. При отрицательных, сомнительных или дискордантных результатах этих методов на втором этапе диагностического поиска целесообразно применение спиральной КТ. Возможности спиральной КТ в выявлении измененных ОЩЖ оцениваются следующим образом: чувствительность 66-85%, специфичность 25-89%. Спиральная КТ и сцинтиграфия значительно информативнее УЗИ в определении локализации образований из экто-пированных ОЩЖ. При этом сцинтиграфия обладает более высокой чувствительностью в диагностике таких образований, а спиральная КТ позволяет дать точные анатомические соотношения образования с окружающими органами и тканями. В сложных случаях, чаще всего рецидивирующего гиперпаратиреоза, при неэффективности ультразвукого исследования, сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом и спиральной КТ наиболее информативна гибридная технология: ПЭТ с ^{11}С-метионином/ КТ или ПЭТ с ^{11}С-метионином/МРТ.

Инциденталомы околощитовидных желез

При гиперпаратиреозе проводится прицельный поиск измененных ОЩЖ. Однако гиперплазированные ОЩЖ, кисты и опухоли из них могут быть случайной находкой при рутинном УЗИ щитовидной железы. Инциденталомы ОЩЖ выявляются в 0,53% случаев от общего количества УЗИ щитовидной железы. Случайно обнаруженные аденомы и гиперплазированные ОЩЖ могут быть как гормонально-активными, так и гормонально-неактивными. Кисты ОЩЖ определяются как округлые или овальные, с четкими контурами, анэхогенные образования, расположенные в местах типичной локализации ОЩЖ. Кисты ОЩЖ не приводят к развитию гиперпаратиреоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Николаев О.В., Таркаева В.Н. Гиперпаратиреоз. - М.: Медицина, 1974.

2. Fuster D., Ybarra J., Ortin J. et al. Role of pre-operative imaging using ^{99m}Tc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who candidates for subtotal parathyroidectomy // Eur. J. Nucl. Med.Mol. Imaging. - 2006. - Vol. 33 (4). - P. 467-473.

3. Grosso I., Sargiotto A., D'Amelio P. et al. Preoperative localization of parathyroid adenoma with sonography and 99m Tc-sestamibi scintigraphy in primary hyperparathyroidism

// Clin. Ultrasound. - 2007. - Vol. 35 (4). - P. 189-190.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

4. Mazzeo S., Capelli C., Caramella D. et al. Multidetector CT in diagnostic work-up of patients with primary hyperparathyroidism. - Radiol. Med. (Torino). - 2007. -

Vol. 112 (5). - P. 763-775.

5. Mohebati A., Shaha A.R. Imaging techniques in parathyroid gugery for primary

hyperparathyroidism // Am. J. Otolaryngol. - 2012. - Vol. 33 (4). - P. 457-468.

6. Rubello D., Fanti S., Nanni C. et al. 11C-methionine PET/CT in 99m Tc-sestamibi-negative hyperparathyroidism in patients with renal failure on chronic haemodialysis // Eur. J. Nucl. Med.Mol. Imaging. - 2006. - Vol. 33 (4). - P. 453-459.

7. Vitetta G.M., Neri P., Chiecchio A. et al. Role of ultrasonography in the management of patients with primary hyperparathyroidism: retrospective comparison with technetium-99m sestamibi scintigraphy // J. Ultrasound. - 2014. - Vol. 17 (1). - P. 1-12.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Солдатова Т.В.

СИНОНИМЫ

Сонография, эхография.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время УЗИ занимает одно из центральных мест среди других методов диагностики благодаря неинвазивности, высокой информативности, быстроте выполнения, возможности неоднократного повторения без вреда для здоровья пациента.

ПОКАЗАНИЯ

• Пальпируемые образования щитовидной железы.

• Наличие зоба.

• Наличие объемного образования в области шеи.

• Контроль за эффективностью проводимого лечения.

• Динамическое наблюдение после оперативных вмешательств.

• Ультразвуковой контроль при проведении пункционной биопсии непальпи-руемых узловых образований и мелких узлов.

• Проведение интервенционных вмешательств под контролем ультразвука.

• Проведение эпидемиологических исследований в регионах с йодным дефицитом для выявления зависимости объема щитовидной железы от уровня йодного дефицита.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

УЗИ не несет лучевой нагрузки, безопасно, не вызывает повреждения тканей. Его можно выполнять беременным и детям.

ПОДГОТОВКА

Специальной подготовки для проведения УЗИ щитовидной железы не требуется.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Исследование выполняют в положении пациента лежа на спине с подложенным под плечевой пояс валиком и запрокинутой головой. При заболеваниях шейного отдела позвоночника исследование можно проводить и тогда, когда больной сидит. Обычно используют высокочастотные линейные датчики с оптимальной частотой 10-13 МГц, работающие в режиме реального времени. При больших размерах щитовидной железы измерения можно проводить конвексными датчиками

3,5-5,0 МГц.

Щитовидная железа расположена на передней поверхности шеи; определяется от щитовидного хряща до надключичной области и состоит из двух долей и перешейка. Верхней границей железы выступает щитовидный хрящ, нижней - 5-6-й хрящ трахеи, перешеек расположен на уровне 1-3-го или 2-4-го хряща трахеи.

При проведении УЗИ щитовидной железы датчик располагают в передних отделах шеи в поперечной плоскости и перемещают от яремной вырезки до подъязычной кости. Оценивают поперечные срезы обеих долей и перешейка, проводят измерения максимальных размеров ширины и толщины. Затем в продольной плоскости измеряют длину каждой из долей. Длина доли - расстояние между ее полюсами. Перешеек определяется клереди от трахеи, толщина его не превышает 0,5 см. Пирамидальная доля может определяться при значительном увеличении щитовидной железы.

Для вычисления объема щитовидной железы используют метод, основанный на измерении толщины, ширины и длины каждой доли с учетом коэффициента для определения объема структур, имеющих форму эллипса:

$V_{щж} = [(A_{пр} \times B_{пр} \times C_{пр}) + (A_{л} \times B_{л} \times C_{л})] \times 0{,}479$,

где $V_{щж}$ - объем щитовидной железы; А - толщина доли; В - ширина доли, С - длина доли; 0,479 - коэффициент для определения объема структур, имеющих форму эллипса.

В норме объем щитовидной железы у женщин не превышает 18 мл, у мужчин - 25 мл.

При проведении УЗИ щитовидной железы оценивается:

• наличие щитовидной железы и расположение ее на шее;

• размеры и объем;

• контуры (четкие, нечеткие; ровные, бугристые);

• эхоструктура (однородная, неоднородная);

https://t.me/medicina_free

• эхогенность (пониженная, средняя, повышенная);

• наличие объемных образований, их размеры, контуры, эхогенность и эхо-структура;

• взаимоотношение щитовидной железы с окружающими структурами;

• состояние регионарных лимфатических узлов;

• васкуляризация ткани щитовидной железы, узловых образований и лимфатических узлов на основе цветового допплеровского картирования.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Неизмененная щитовидная железа

Для неизмененной щитовидной железы характерны типичное расположение, четкие, ровные контуры, неувеличенные размеры, средняя эхогенность; эхострук-тура может быть как однородной, так и неоднородной (рис. 3.70, см. цв. вклейку).

Аномалии щитовидной железы

К врожденным аномалиям развития щитовидной железы относят аномалии положения и размеров. **Аномалии положения**

Они связаны с нарушением миграции щитовидной железы в ходе эмбриогенеза к месту типичного расположения. К аномалиям положения относят дистопию и эктопию. В обоих случаях щитовидная железа в типичном месте не определяется.

При дистопии тиреоидная ткань может располагаться по ходу щитовидно-подъязычного протока в любом месте от корня языка до загрудинной области. Выделяют следующие локализации: высокую язычную (подъязычную); предтра-хеальную (предгортанную); низкую частично или полностью загрудинную.

Эктопированной тканью называют ткань, которая определяется в атипичном месте за пределами щитоподъязычного протока. Ее можно обнаружить при изотопном исследовании в совершенно неожиданных местах: в яичниках *(struma ovarii)*, яичке *(struma testis)*, перикарде *(struma pericardii)*.

Для ультразвуковой картины при эктопии и дистопии характерно наличие тиреоидной ткани неоднородной структуры, пониженной эхогенности в нетипичном месте, с конфигурацией, отличной от конфигурации нормальной щитовидной железы (рис. 3.71). При эктопии и дистопии существует повышенный риск малиг-низации щитовидной железы.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



А



Б

Рис. 3.71. Дистопия щитовидной железы (подъязычное расположение) (А, Б)

Аномалии размеров

К аномалиям размеров относят аплазию (агенезию), гемиагенезию и гипоплазию щитовидной железы. Аплазия - полное отсутствие тиреоидной ткани. При эхографии, как и при радиоизотопной сцинтиграфии, тиреоидная ткань не определяется (рис. 3.72).

При гемиагенезии ультразвуковая картина характеризуется наличием одной из долей в типичном месте; при этом эхоструктура соответствует нормальной железе; объем доли, как правило, увеличен (рис. 3.73).



t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Рис. 3.72. Аплазия щитовидной железы



Рис. 3.73. Аплазия правой доли щитовидной железы

Для гипоплазии характерно уменьшение размеров одной или обеих долей щитовидной железы, эхоструктура неоднородная, эхогенность средняя или несколько снижена.

Диффузный нетоксический зоб

Наиболее частой патологией щитовидной железы, особенно в подростковом возрасте, выступает диффузный нетоксический зоб. Диагноз устанавливают, если у пациента при осмотре и пальпации увеличены размеры щитовидной железы, увеличен объем и отсутствуют узловые образования по данным УЗИ, клинически эутиреоидное состояние.

Эхографическая картина при данном заболевании зависит от степени увеличения щитовидной железы. При небольшом зобе сохраняется нормальная структура средней эхогенности; при большом - ровные, четкие контуры сохраняются, но структура становится неоднородной за счет чередования зон средней и повышенной эхогенности. Довольно часто в диффузном зобе появляются очаговые зобные изменения в виде мелких гипоэхогенных или анэхогенных зон.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

В качестве главного эхографического признака аутоиммунных заболеваний щитовидной железы рассматривают снижение эхогенности (диффузное или очаговое).

Диффузный токсический зоб

К наиболее часто встречающимся эхографическим признакам классической формы диффузного токсического зоба относят:

• ровные, четкие контуры;

• диффузное увеличение размеров;

• диффузное снижение эхогенности;

• неоднородную эхоструктуру;

• улучшение (восстановление) эхоструктуры на фоне проводимой терапии;

• усиление васкуляризации.

Оценка васкуляризации по данным цветового допплеровского картирования имеет большое значение в постановке диагноза диффузного токсического зоба и дифференциальной диагностике с хроническим АИТ. Для цветного допплеровско-го картирования характерна диффузная гиперваскуляризация щитовидной железы, так называемый феномен *thyroid inferno* (рис. 3.74, 3.75, см. цв вклейку). Для доппле-рографии характерно увеличение систолической скорости кровотока. При достижении ремиссии отмечают снижение систолической скорости кровотока.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.74. Диффузный токсический зоб

Хронический аутоиммунный тиреоидит

К эхографическим признакам гипертрофического варианта относят следующие признаки:

• увеличение размеров;

• выраженное снижение эхогенности;

• неоднородная структура с появлением дольчатости, обусловленная развитием фиброзной ткани, визуализирующейся в виде гиперэхогенных линейных структур (рис. 3.76).

При атрофическом варианте тиреоидная ткань визуализируется в виде гипоэхо-генных участков на фоне фиброзной ткани (повышенной эхогенности), отмечается резкое уменьшение размеров.

Существует эхографический вариант АИТ с очаговым поражением щитовидной железы, что характеризуется появлением гипоэхогенных зон без четких контуров на фоне нормальной структуры средней эхогенности (см. рис. 3.70).

При цветовом допплеровском картировании значительного усиления васкуля-ризации не наблюдается (рис. 3.77, см. цв. вклейку).

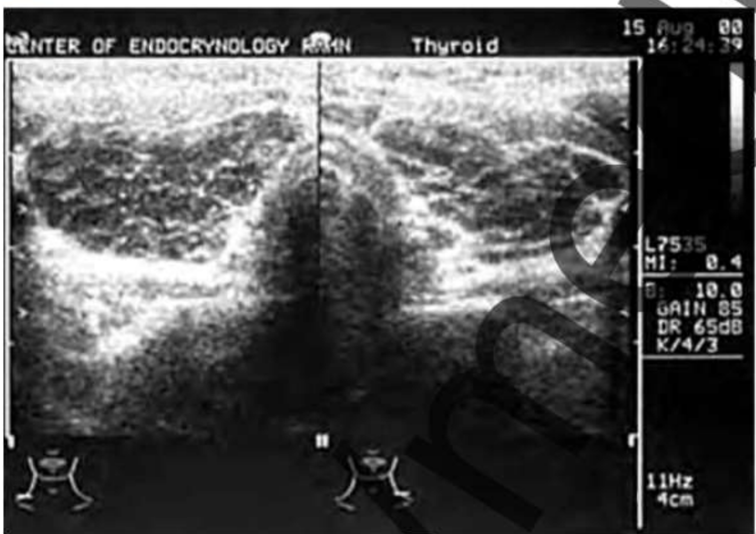


Рис. 3.76. Хронический аутоиммунный тиреоидит

Послеродовой тиреоидит рассматривают как разновидность хронического АИТ; он эхографически характеризуется теми же признаками, что и другие формы тиреоидита. Особенностью считают низкую васкуляризацию при цветовом доп-плеровском картировании.

Аутоиммунные заболевания могут сочетаться с узловым зобом и карциномами

(рис. 3.78).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

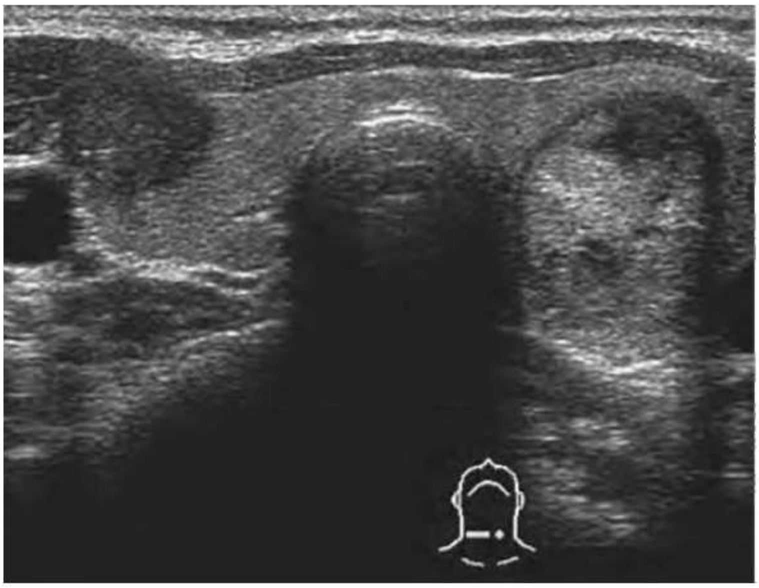


Рис. 3.78. Папиллярный рак правой доли, узловой зоб в левой доле на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита

Острый и подострый тиреоидит Острый тиреоидит

Острый (гнойный) тиреоидит относится к редким заболеваниям щитовидной железы. В патологический процесс может быть вовлечена как одна, так и обе доли. К эхографическим признакам заболевания относят:

• увеличение доли (долей);

• появление жидкостных образований неправильной или округлой формы с утолщенной капсулой и неоднородным содержимым.

При отсутствии адекватной антибиотикотерапии процесс может прогрессировать и приводить к образованию абсцессов. **Подострый тиреоидит** Характерные ультразвуковые признаки:

• увеличение размеров (преимущественно переднезаднего) одной или обеих долей, а также перешейка в зависимости от степени поражения;

• нечеткие контуры с исчезновением капсулы, которая в норме определяется в виде непрерывной гиперэхогенной линейной структуры;

• неоднородная эхоструктура;

• появление гипогенных и - реже - анэхогенных зон с нечеткими контурами, неправильной формы в одной или обеих долях (рис. 3.79). При тотальном поражении железа становится гипоэхогенной;

• увеличение паратрахеальных лимфоузлов первые 2-3 нед заболевания, исчезают на фоне проводимой терапии (рис. 3.80).

Динамические изменения на фоне терапии глюкокортикоидами также считают характерным признаком подострого тиреоидита. Через 2-3 нед от начала лечения наблюдают уменьшение размеров щитовидной железы и гипоэхогенных зон, капсула становится четкой. Возможны варианты как полного восстановления эхо-структуры, так и сохранения остаточных явлений в виде снижения эхогенности. Длительность изменений варьирует от 3 до 6 мес, в редких случаях до года и более. При рецидивирующем течении на фоне улучшения ультразвуковой картины вновь появляются все перечисленные признаки.

При проведении цветового допплеровского картирования отмечается отсутствие кровотока в гипоэхогенных зонах и нормальный кровоток в неизмененной окружающей ткани.

Узловой и многоузловой зоб

Эхографическая картина многоузлового зоба характеризуется наличием образований округлой или овальной формы с четкими, ровными контурами. Эхогенность может быть средней, пониженной и повышенной; структура - солидной или смешанной с анэхогенными зонами, которые представляют собой участки кровоизлияния или дегенеративные изменения (рис. 3.81-3.84).

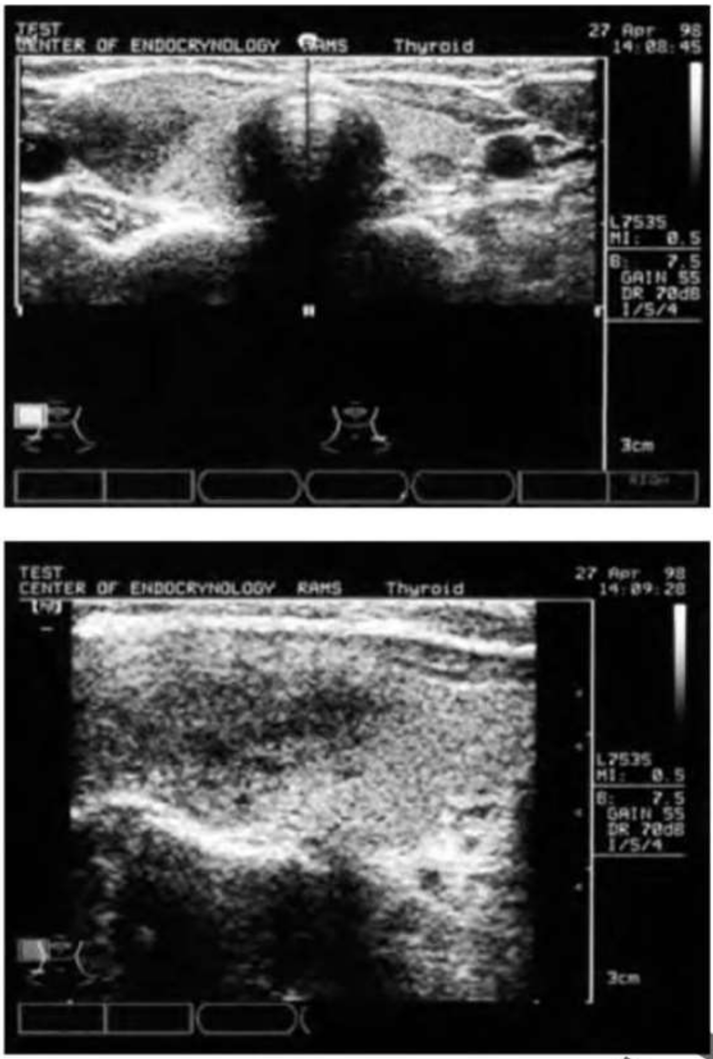
Нередко определяют гиперэхогенные включения с акустической тенью (каль-цинаты). Для узловых зобов характерны крупные кальцинаты, они могут быть единичными и множественными, а также определяться в капсуле, с формированием феномена яичной скорлупы (см. рис. 3.82).

Некоторые узлы полностью или частично окружены гипоэхогенным ободком (см. рис. 3.83), или *halo,* который указывает, что существует граница раздела между узлом и тиреоидной тканью; он может соответствовать капсуле, локальному воспалению или отеку; его не рассматривают как признак доброкачественности узла.

Многоузловой зоб (см. рис. 3.84) может представлять собой конгломерат образований (конгломератный узловой зоб).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



А

Б

Рис. 3.79. Подострый тиреоидит с поражением правой доли: А - поперечное сканирование; Б - продольное сканирование



Рис. 3.80. Увеличенные паратрахеальные лимфоузлы

t.me/medicina_free



А



Б

Рис. 3.81. Узловой зоб: А - с участками кистозной дегенерации; Б - с кровоизлиянием

Доброкачественные и злокачественные опухоли щитовидной железы

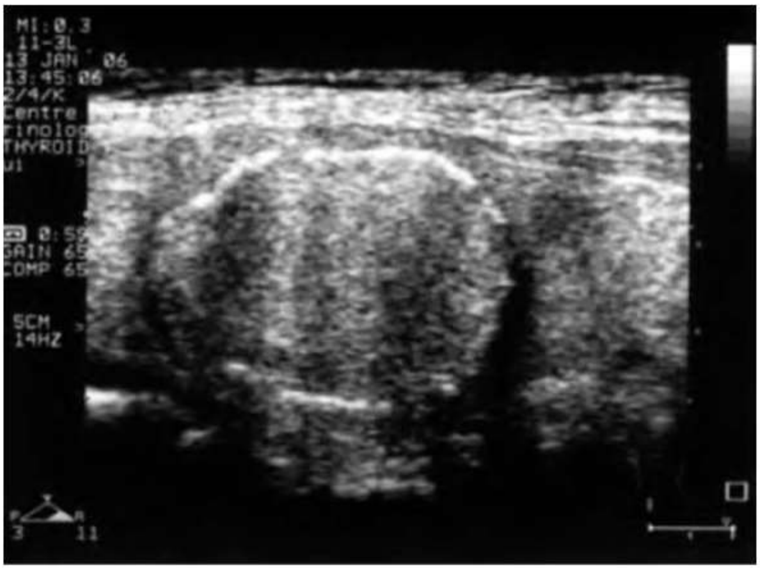
Опухоли щитовидной железы разделяются на доброкачественные и злокачественные, эпителиального и неэпителиального происхождения, а также вторичные (метастатические) карциномы. К доброкачественным опухолям относятся аденомы, среди злокачественных опухолей выделяют следующие варианты: папиллярная карцинома, фолликулярная карцинома, медулярная (С-клеточная) карцинома, недифференцированная (анапластическая) карцинома и др. [Гистологическая классификация опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 2004)].

Аденомы бывают как единичными, так и множественными. При УЗИ аденомы определяют как образования округлой или овальной формы, солидной структуры, с четкими контурами. Эхогенность образований чаще пониженная (рис. 3.85), но может быть средней и повышенной (рис. 3.86). При цветном допплеровском картировании может наблюдаться как неизмененный кровоток, так и усиление

перинодулярного кровотока. Для автономных аденом характерно усиление интра-нодулярного кровотока.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



А



Б

Рис. 3.82. Узловой зоб: А - кальцинаты в капсуле; Б - единичные кальцинаты в узле

В настоящее время для оценки злокачественного характера опухоли щитовидной железы выделяют следующие признаки:

• наличие микрокальцинатов (чувствительность 44%, специфичность 89%) (рис. 3.87);

• пониженная эхогенность (чувствительность 81%, специфичность 53%);

• солидная структура (чувствительность 86%, специфичность 16%);

• отсутствие *halo* (чувствительность 66%, специфичность 54%);

• интранодулярный кровоток (чувствительность 62%, специфичность 77%);

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.83. Узел, окруженный гипоэхогенным ободком, или *halo*

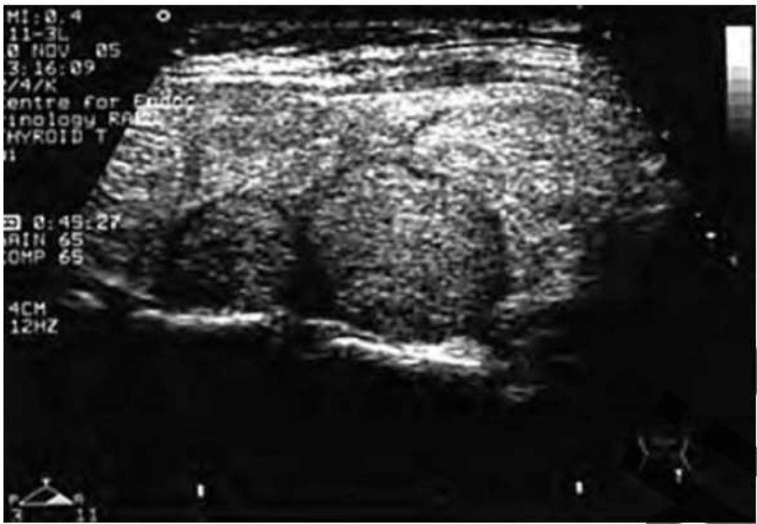


Рис. 3.84. Конгломератный узловой зоб

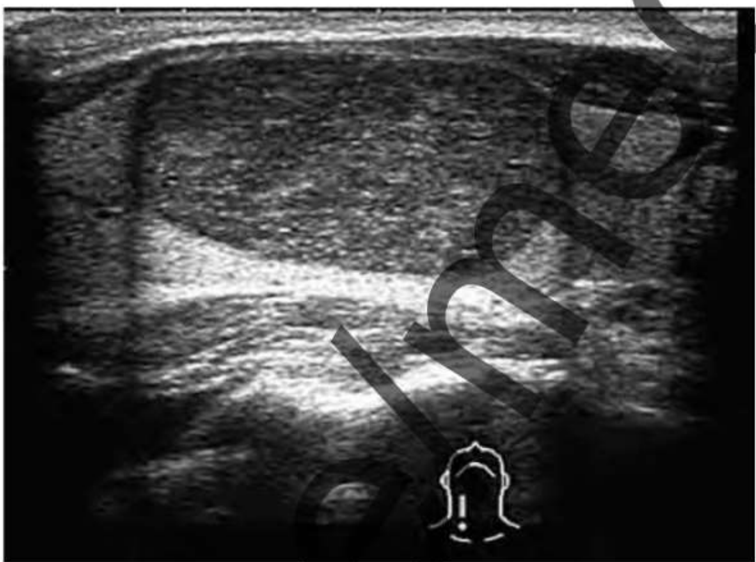


Рис. 3.85. Аденома правой доли

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.86. Аденома левой доли

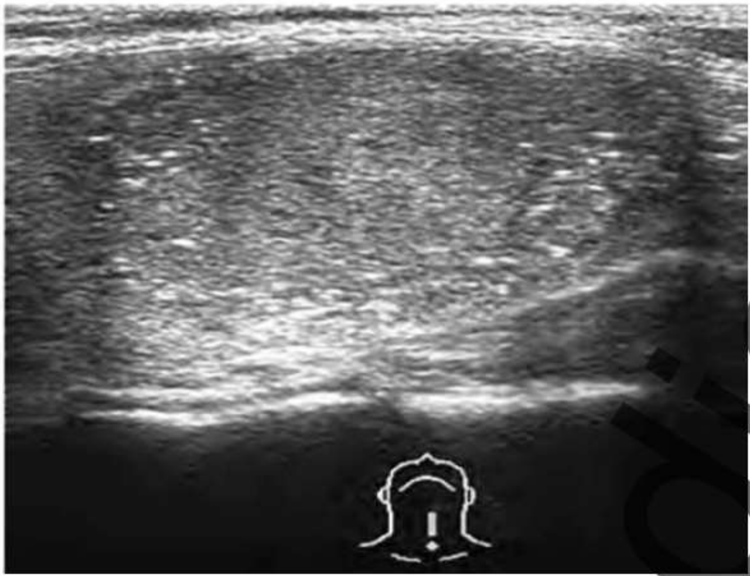


Рис. 3.87. Папиллярный рак



Рис. 3.88. Папиллярный рак

• нечеткие, неровные контуры (чувствительность 55%, специфичность 79%) (рис. 3.88);

• пространственная ориентация опухоли - преобладание толщины над шириной (чувствительность 48%, специфичность 92%).

Не существует ультразвуковых критериев, позволяющих распознать различные гистологические варианты рака (рис. 3.89-3.91).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.89. Рак щитовидной железы (папиллярный)



Рис. 3.90. Рак щитовидной железы (фолликулярно-папиллярный)

УЗИ имеет большое значение в обнаружении пораженных регионарных лимфатических узлов при РЩЖ. Лимфоотток из щитовидной железы осуществляется в глубокие шейные, паратрахеальные лимфатические узлы и лимфатические узлы средостения. Для пораженных лимфатических узлов характерны следующие признаки:

- округлая форма, соотношение «длина/ширина» меньше 2 (рис. 3.92);
- исчезновение изображения ворот лимфатического узла;
- жидкостные зоны (рис. 3.93);

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



А



Б

Рис. 3.91. Медуллярный рак щитовидной железы. Поражение правой (А) и левой (Б) доли

- мелкие гиперэхогенные включения (рис. 3.94);
- наличие периферического кровотока (в норме кровоток определяется в воротах лимфоузла) (рис. 3.95, см. цв. вклейку).

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Чувствительность УЗИ в выявлении РЩЖ колеблется от 80 до 92% при специфичности от 50 до 92% и точности от 80 до 90%. По данным Эндокринологического научного центра, точность диагностики рака составляет 77%.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ

Чувствительность УЗИ в выявлении РЩЖ зависит от размера опухоли и опыта исследователя.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.92. Метастаз папиллярного рака

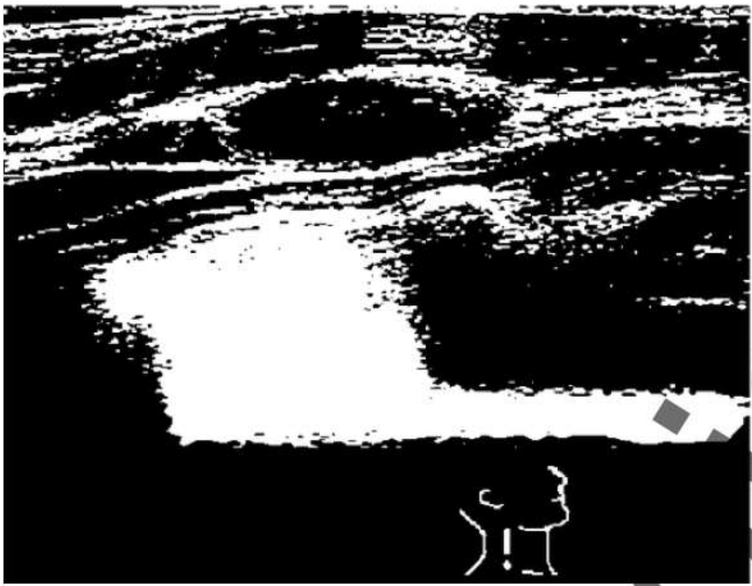


Рис. 3.93. Метастаз с жидкостными зонами

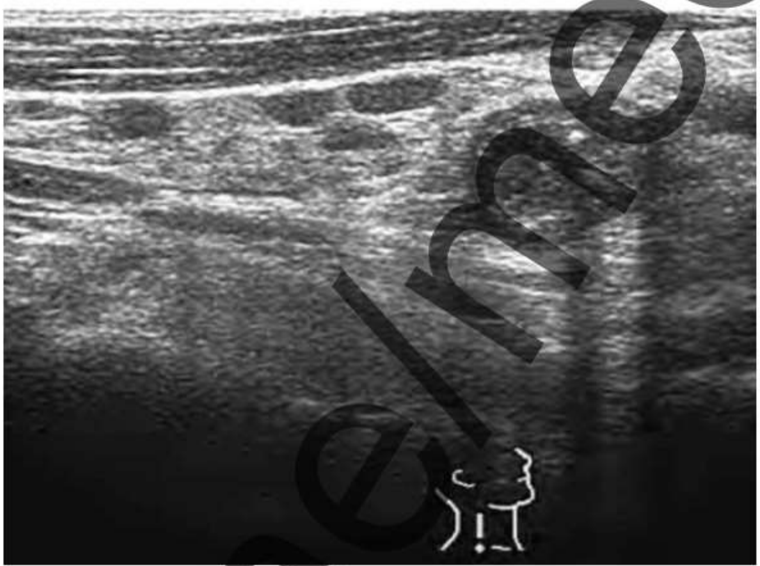


Рис. 3.94. Метастаз с кальцинатами

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасова Е.В. Роль эхографии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных лимфоаденопатий: Дис. ... канд. мед. наук. - 2005. - Гл. 1.

2. Артемова А.М., Игнатков В.Я., Ванушко В.Э. и др. Оценка возможности комплексного ультразвукового исследования в выявлении рака щитовидной железы // Материалы 2-го Всероссийского тиреоидологического конгресса. - С. 131.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

3. Артемова А.М., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э. Сравнительная оценка васкуля-ризации объемных образований щитовидной железы с использованием трехмерной энергетической допплерографии // Материалы 5-го Всероссийского конгресса эндокринологов. - 2006. - С. 277.

4. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Пыков М.И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей и подростков. - М., 1999. - С. 33, 45.

5. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. - М., 1996. - Т. 2. - С. 378-379.

6. Ольшанский В.О. и др. Клиническая оценка ультразвукового метода и выбор оптимального объема оперативного вмешательства у больных с опухолями щитовидной железы: Методические рекомендации. - М., 1997. - 7 с.

7. Припачкина А.П. Возможность ультразвукового метода исследования в диагностике опухолей щитовидной железы: Автореф. дис. . канд. мед. наук. - М., 1997. -

26 с.

8. Caruso G. et al. Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases // Eur. J. Radiol. - 2000. - Vol. 36. - N 1. - P. 5-10.

9. Erdem S. et al. Clinical application of 99mTc tetrofosmin scintigraphy in patients with cold thyroid nodules. Comparison with Color Doppler sonography // Clin. Nucl. Med. -

1997. - Vol. 22. - N 2. - P. 76-79.

10. Fukunari N. et al. Clinical evaluation of Color Doppler imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular lesions // Новые технологии в медицине: Сб. докл. 1-й Международной дистанционной научно-практической конф. 15-30 марта 2004. -

СПб., 2004. - С. 58-61.

11. Hirumatsu Y. et al. Ultrasonography in patients with subacute thyroiditis // Thyroid. -

1999. - P. 1189-1193.

12. Kakkos S.K. et al. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules

with calcifications // J. Clin. Ultrasound. - 2000. - Vol. 28. - P. 347-352.

13. Katagiri M., Harada, Kiono T. Diagnosis of thyroid carcinoma by ultrasonic examination, comparison with diagnosis by fine-needle aspiration cytology // Thyroidol. Clin. Exp. - 1994. - Vol. 6. - N 1. - P. 21-26.

14. Kuntz A., Blank W., Braun B. De Quervains subacute thyroiditis: Color Doppler sonography findings // Ultraschall Med. - 2005. - Vol. 26. - P. 106.

15. Saleh A. et al. Prediction of relapse after antithyroid drug therapy of Graves disease; value of Color Doppler sonography // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. - 2004. - Vol. 112. - P. 510-513.

16. Solbiati L., Cioffi V., Ballarati E. Ultrasonography of the neck // Radiol. Clin.N. Am. -

1992. - Vol. 30. - P. 941-953.

17. Leenhardt L. et al. 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer.

Раздел II. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Глава 4. Фармакотерапия

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Майоров А.Ю., Колода Д.Е.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Все сахароснижающие ЛС классифицируют по основному механизму гипогликемического действия (табл. 4.1).

Таблица 4.1. Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия

Группы препаратов	Механизм действия
Инсулины	Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину
Производные сульфонил-мочевины (ПСМ)	Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин)	Снижение продукции глюкозы печенью. Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глита-зоны)	Снижение инсулинорезистентности мышечной ткани. Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α-глюкозидаз	Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пеп-тида-1 (ГПП, аГПП-1)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. Глюкозозависимое снижение секреции глюкаго-на и уменьшение продукции глюкозы печенью. Замедление опорожнения желудка. Уменьшение потребления пищи. Снижение массы тела
Ингибиторы дипепти-дилпептидазы-4 (ДПП, иДПП-4)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. Глюкозозависимое снижение секреции глюкаго-на и уменьшение продукции глюкозы печенью

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспорте-ра 2-го типа (глифлозины)	Снижение реабсорбции глюкозы в почках. Снижение массы тела. Инсулиннезависимый механизм действия

Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки различных сахароснижающих препаратов показаны в табл. 4.2.

Таблица 4.2. Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	**Снижение HbA_{1c} на монотерапии, %**	**Преимущества**	**Недостатки**	**Примечания**
Средства, влияющие на инсулинорезистентность				
Бигуаниды: - метформин; - метформин пролонгированного действия	1,0-2,0	Низкий риск гипогликемии; не влияет на массу тела; улучшает липидный профиль; доступен в фиксированных комбинациях (с ПСМ, иДПП-4); снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД 2-го типа и ожирением; снижает риск развития СД 2-го типа у лиц с НТГ; потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с ПСМ); низкая цена	Желудочно-кишечный дискомфорт; риск развития лак- татацидоза (редко)	Противопоказан при скорости клубоч- ковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин, при печеночной недостаточности, заболеваниях, сопровождающихся гипоксией, при алкоголизме, ацидозе любого генеза, беременности и лактации. Препарат должен быть отменен в течение 2 сут до и после выполнения рентгеноконтраст-ных процедур
Тиазолидиндионы (глитазоны): - пиоглитазон; - росиглитазон	0,5-1,4	Снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон); низкий риск гипогликемии, улучшают липидный профиль; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток; снижают риск развития СД 2-го типа у лиц с НТГ	Прибавка массы тела; периферические отеки; увеличение риска сердечнососудистых событий (роси- глитазон); увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин; медленное начало действия; высокая цена	Противопоказаны при заболеваниях печени, отеках любого генеза, сердечной недостаточности любого функционального класса, ИБС в сочетании с приемом нитратов, кетоацидозе; в комбинации с инсулином; при беременности и лактации
Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)				
ПСМ : - гликлазид (гли- клазид МВ•); - глимепирид; - гликвидон; - глипизид; - глипизид GITS; - глибенкламид	1,0-2,0	Быстрое достижение эффекта; опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений; нефро- и кардиопро-текция [гликлазид (гликлазид МВ•)]; низкая цена	Риск гипогликемии; быстрое развитие резистентности; прибавка массы тела; нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином	Противопоказаны при почечной (кроме гликлазида, глимепирида и гликвидона) и печеночной недостаточности, кетоаци-дозе, беременности и лактации

Продолжение табл. 4.1

Группа препаратов	**Снижение HbA_{1c} на монотерапии, %**	**Преимущества**	**Недостатки**	**Примечания**
Глиниды - репаглинид; - натеглинид	0,5-1,5	Контроль постпрандиальной гипергликемии; быстрое начало действия; могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания	Риск гипогликемии (сравним с ПСМ); прибавка массы тела; нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности; применение кратно количеству приемов пищи; высокая цена	Противопоказаны при почечной (кроме репаглинида) и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации
Средства с инкретиновой активностью				
Ингибиторы ДПП-4: - ситаглиптин; - вилдаглиптин; - саксаглиптин; - линаглиптин; - алоглиптин	0,5-1,0	Низкий риск гипогликемии; не влияют на массу тела; доступны в фиксированных комбинациях с метформином; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	Потенциальный риск панкреатитов; нет информации по долгосрочной эффективности и безопасности; высокая цена	Возможно применение на всех стадиях хронической болезни почек (ХБП), включая терминальную с соответствующим снижением дозы (линаглиптин без снижения дозы). С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина); противопоказаны при кетоацидозе, беременности и лактации
Агонисты рецепторов ГПП-1: - эксенатид; - лираглутид	0,8-1,8	Низкий риск гипогликемии; снижение массы тела снижение АД; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	Желудочно-кишечный дискомфорт; формирование антител (преимущественно на эксенатиде); потенциальный риск панкреатита (не подтвержден); инъекционная форма введения; нет информации по долгосрочной	Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, кетоаци-дозе, беременности и лактации

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

			эффективности и безопасности; высокая цена	

Окончание табл. 4.1

Группа препаратов	Снижение HbA1c на монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства, блокирующие всасывание глюкозы				
Ингибиторы α-глюкозидаз - акарбоза	0,5-0,8	Не влияют на массу тела; низкий риск гипогликемии; снижают риск развития СД 2-го типа у лиц с НТГ	Желудочно-кишечный дискомфорт; низкая эффективность; прием 3 раза в сутки	Противопоказан при заболеваниях ЖКТ, почечной и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации
Средства, блокирующие реабсорбцию глюкозы в почках				
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа: - дапаглифлозин; - эмпаглифло-зин; - канаглифлозин	0,8-0,9	Низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; эффект не зависит от наличия инсулина в крови; умеренное снижение АД	Риск урогенитальных инфекций; риск гиповолемии; высокая цена	Противопоказаны при снижении СКФ: <60 мл/мин/1,73 м² (дапаглифлозин); <45 мл/мин/1,73 м² (эмпаглифлозин); <30 мл/ мин/1,73 м² (канаглифлозин). Противопоказаны при кетоацидозе, беременности и лактации. Требуется осторожность при назначении лицам пожилого возраста (см. инструкцию к применению), при хронических урогенитальных инфекциях, при приеме мочегонных средств
Инсулины				
Инсулин	1,5-3,5	Высокая эффективность; снижает риск микро- и макрососудистых осложнений	Высокий риск гипогликемии; прибавка массы тела; требует частого контроля гликемии; инъекционная форма; относительно высокая цена	Нет противопоказаний и ограничений в дозе

Инсулины

Инсулин был выделен в 1921 г. в Канаде Фредериком Бантингом, Джоном Маклеодом и Чарльзом Бестом, и в 1923 г. первые двое получили за это открытие Нобелевскую премию по физиологии и медицине. История сохранила и имя первого пациента, которому инсулин спас жизнь, - 14-летний подросток Леонард Томпсон.

За последние годы в широкую клиническую практику прочно вошли аналоги инсулина короткого и длительного действия (ИДД), а также ингаляционный инсулин. Эти препараты выгодно отличают от традиционных препаратов инсулина их фармакокинетические и фармакодинамические свойства, что позволяет улучшить качество лечения больных СД 1-го и 2-го типа.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Инсулины классифицируют по происхождению (человеческий, свиной и бычий инсулины, а также аналоги человеческого инсулина) и продолжительности действия. Различия в структуре между инсулинами различных млекопитающих обусловлены всего несколькими аминокислотами.

• **Бычий инсулин** отличают от человеческого три аминокислоты, вследствие этого он значительно чаще вызывает аллергические реакции, поэтому на сегодняшний день его практически не применяют.

• **Свиной инсулин** отличает от человеческого одна аминокислота, он реже становится причиной возникновения побочных эффектов, тем не менее от него тоже постепенно отказываются.
• **Человеческий инсулин** можно получить двумя способами: полусинтетическим (путем ферментно-химической замены аминокислоты в свином инсулине) и биосинтетическим (с помощью генно-инженерных технологий).

В Российской Федерации в настоящее время используются только генно-инженерные человеческие инсулины и аналоги инсулина. **Виды инсулинов по продолжительности действия**

• Ультракороткого действия (ИУКД): ◊ инсулин лизпро;

◊ инсулин аспарт; ◊ инсулин глулизин.

• ИКД:

◊ инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный).

• Средней продолжительности действия (ИСД):

◊ инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный).

• ИДД:

◊ инсулин гларгин; ◊ инсулин детемир.

• Сверхдлительного действия (ИСДД): ◊ инсулин деглудек.

• Комбинированные (двухфазные) инсулины:

◊ инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный);

◊ инсулин аспарт двухфазный;

https://t.me/medicina_free

◊ инсулин лизпро двухфазный;

◊ инсулин деглудек/инсулин аспарт.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Инсулин - гормон полипептидной природы, состоит из 51 аминокислотного остатка - две цепочки аминокислот, соединенных двумя дисульфидными мости-

ками. В физиологических условиях β-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы секретируют проинсулин, который после отщепления С-пептида превращается в активный инсулин. Секрецию эндогенного инсулина активирует увеличение гликемии, действие инкретинов, стимуляция блуждающего нерва и влияние других факторов.

Инсулин начинает действовать при связывании со своим мембранным рецептором на поверхности клеток-мишеней. Рецептор инсулина относят к группе глико-протеиновых рецепторов.

Рецептор состоит из двух доменов: α-субъединицы (с ней связывается инсулин) и β-субъединицы (выполняет трансдукцию сигнала). В состав β-субъединицы входит тирозинкиназа, которая при связывании α-субъединицы с инсулином выполняет аутофосфорилирование рецептора. Фосфорилированный рецептор, в свою очередь, запускает процессы фосфорилирования других протеинов внутри клетки, что в конечном итоге обусловливает многочисленные эффекты инсулина.
Важнейший эффект инсулина - снижение гликемии за счет стимуляции поглощения (утилизации) периферическими тканями глюкозы, а также подавление глюконеогенеза и гликогенолиза.

Инсулин воздействует на функции практически всех органов и тканей организма, однако наиболее важные «мишени» для его действия - печень, мышечная и жировая ткани.

• Влияние инсулина на печень:

◊ активация синтеза гликогена и подавление гликогенолиза;

◊ подавление кетогенеза (образования кетоновых тел из жирных кислот

и аминокислот); ◊ подавление глюконеогенеза;

◊ активация синтеза триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

• Влияние инсулина на мышечную ткань:

◊ активация синтеза белков (за счет увеличения транспорта аминокислот внутрь тканей и возрастания количества активных рибосом);

◊ активация синтеза гликогена (за счет увеличения транспорта глюкозы внутрь клеток и активации гликоген-синтазы совместно с подавлением гликоген-фосфорилазы).

• Влияние инсулина на жировую ткань: угнетение липолиза и стимуляция липогенеза (что приводит к снижению концентрации свободных жирных кислот в плазме крови).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Препараты инсулина обычно вводят подкожно, хотя ИКД и ИУКД можно при необходимости (в ургентных ситуациях, во время оперативных вмешательств и т.д.) вводить внутримышечно и внутривенно. Скорость всасывания инсулина в кровь из места подкожного введения играет ключевую роль в фармакокинетике ЛС и зависит от ряда факторов:

• типа инсулина;

• места инъекции;

• скорости местного кровотока;

• местной мышечной активности;

• дозы введенного инсулина.

Кроме того, при неправильной технике выполнения инъекции пациенты могут ввести себе инсулин не подкожно, а внутримышечно, что приводит к значительно более быстрому всасыванию. Очевидно, что от скорости всасывания зависит время начала действия, а также длительность действия препаратов инсулина (табл. 4.3, рис. 4.1).

Таблица 4.3. Некоторые фармакокинетические параметры препаратов инсулина

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Действие		
		начало	пик	длительность
ИУКД (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро	Через 5-15 мин	Через 1-2 ч	4-5 ч
	Инсулин аспарт			
	Инсулин глулизин			
ИКД	Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)	Через 20-30 мин	Через 2-4 ч	5-6 ч
Средней продолжительности действия*	Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)*	Через 2 ч	Через 6-10 ч	12-16 ч
ИДД (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин	Через 1-2 ч	Не выражен	До 29 ч
	Инсулин детемир			До 24 ч
ИСДД (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	Через 30-90 мин	Отсутствует	Более 42 ч
Готовые смеси ИКД и инсулинов нейтрального протамина Хагедорна (НПХ) *	Инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный)	Такие же, как у ИКД и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно		
Готовые смеси аналогов ИУКД и протами-нированных аналогов ИУКД*	Инсулин лизпро двухфазный	Такие же, как у аналогов ИУКД и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно		
	Инсулин аспарт двухфазный			

https://t.me/medicina_free

Готовые комбинации аналогов ИСДД и аналогов ИУКД	Инсулин деглудек + инсулин аспарт	Такие же, как у аналогов ИСДД и аналогов ИУКД, т.е. в смеси они действуют раздельно

* Перед введением следует тщательно перемешать.

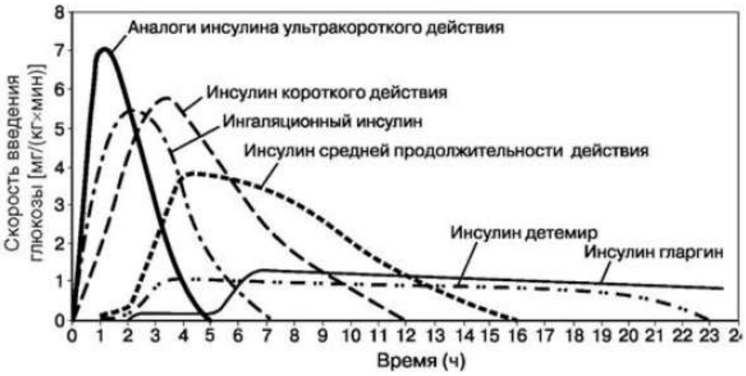


Рис. 4.1. Профили действия препаратов инсулина

Быстрее всех всасываются ИУКД. По сравнению с обычным инсулином скорость их всасывания почти в 3 раза выше. ИУКД (в отличие от ИКД) можно вводить непосредственно перед едой (или при необходимости сразу после еды), а не за 15-30 мин до еды.

Из препаратов ИСД в основном используют изофан-инсулины, которые содержат протамин (белок, получаемый из рыбьих молок). Протамин замедляет всасывание инсулина из места введения. Важно отметить, что изофан-инсулины содержат инсулин и протамин в эквивалентных количествах; это позволяет смешивать их с ИКД в любых пропорциях без изменения скорости абсорбции из единого подкожного депо для каждого ЛС в отдельности.

Новые ИДД (инсулин гларгин и инсулин детемир) выгодно отличает от более старых (суспензия цинк-инсулина кристаллического) особая кинетика всасывания, которая позволяет избежать пиков концентрации ЛС в крови. Тем самым возможно поддерживать равномерную физиологичную базальную инсулинемию. Обычно инсулин гларгин вводят 1 раз в день, а инсулин детемир - 1-2 раза в день.

Совсем недавно появившийся ИСДД (инсулин деглудек) отличается от ИДД еще большей продолжительностью действия (более 42 ч), отсутствием пика действия, меньшей вариабельностью и возможностью вводить его в гибком режиме.

Факторы, влияющие на фармакокинетику препаратов инсулина:

• доза инсулина (чем больше доза, тем медленнее всасывание и дольше действие);

• место инъекции (скорость всасывания возрастает следующим образом: бедро >плечо >живот);

• путь введения (при внутримышечном введении всасывание быстрее, чем при подкожном, но длительность действия короче);
• наличие липодистрофий в местах инъекций;

• локальная температура (скорость всасывания значительно возрастает при ее повышении);

• мышечная работа или массаж (увеличивают скорость всасывания). Инсулин вводят под кожу живота, плеча, бедра или ягодиц. Чаще всего рекомендуют ИУКД и ИКД вводить под кожу живота, а ИСД, ИДД и ИСДД - в бедро.

При подкожном введении большой дозы (более 40 ЕД) ИУКД и ИКД всасывание также замедляется, поэтому в таких случаях лучше сделать сразу две инъекции в два разных места.

Значительная часть поступившего в кровоток инсулина подвергается протеоли-тическому распаду в печени (около 80%), меньшее количество - в почках, лишь незначительную часть метаболизируют клетки мышечной и жировой ткани.

В настоящее время внедряют в практику препараты инсулина с упрощенными (более удобными для больных) путями введения. В США разрешен к применению в клинической практике генно-инженерный человеческий инсулин для ингаляционного введения. Параметры действия этого инсулина в основном соответствует ИУКД, а начало даже быстрее.

ПОКАЗАНИЯ

Препараты инсулина используют для лечения всех типов СД. Показания для назначения инсулинотерапии при:

• СД 1-го типа;

• кетоацидозе различной степени тяжести;

• коме (кетоацидотической, лактатацидотической, гиперосмолярной);

• выраженной декомпенсации углеводного обмена при впервые выявленном СД 2-го типа (HbA_{1c} >9% и наличие выраженной клинической симптоматики декомпенсации);

• отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне оптимальных доз других сахароснижающих препаратов или их комбинаций при лечении СД 2-го типа;

• панкреатэктомии;

• противопоказаниях к назначению или непереносимости других сахаросни-жающих препаратов;
• оперативных вмешательствах, острых интеркуррентных и обострении хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

В лечении СД 1-го типа инсулины играют центральную роль. Существует два принципиально различных подхода к лечению данного заболевания: традиционная инсулинотерапия и интенсивная (базисно-болюсная) инсулинотерапия.

• **Традиционная инсулинотерапия** основана на введении ежедневно с помощью минимального количества инъекций (обычно двух в день) одной и той же дозы инсулина. Как правило, для этого используют стандартные готовые смеси ИКД (ИУКД) и ИСД, например, в соотношении 30:70. Приблизительно 2/3 суточной дозы вводят утром перед завтраком, 1/3 - вечером перед ужином.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

При традиционной инсулинотерапии питание пациента, физические нагрузки и в целом распорядок дня привязаны к назначенной схеме инсулинотерапии и не могут варьироваться пациентом, в противном случае возникает риск развития гипо- и гипергликемии. Таким образом, у молодых и социально активных пациентов традиционная инсулинотерапия не позволяет сохранить удовлетворительное качество жизни. Кроме того, с помощью постоянной дозы инсулина трудно достичь хорошей компенсации заболевания, поскольку в этом случае изменения потребности в инсулине в течение дня не соответствуют изменениям концентрации препаратов инсулина. В настоящее время традиционная инсулинотерапия показана лишь лицам пожилого возраста, умственно неполноценным больным или пациентам в тяжелом состоянии и требующим постоянного ухода.

• **Интенсивная инсулинотерапия** (базисно-болюсная инсулинотерапия) в большей степени соответствует физиологической секреции инсулина. При этом базальную потребность в инсулине обеспечивают 1-2 инъекции ИСД (ИДД) или 1 инъекция ИСДД, а пищевую (болюсную) секрецию инсулина замещают инъекциями ИКД (ИУКД) перед каждым приемом пищи. В табл. 4.4 показаны ориентировочные суточные дозы инсулина при лечении СД 1-го типа.

Таблица 4.4. Расчет ориентировочной суточной потребности в инсулине при сахарном диабете 1-го типа

Стадия заболевания	Средняя суточная доза инсулина, ЕД/кг массы тела*
Дебют диабета (первые 1-2 года)	0,5-0,6
«Медовый» месяц	0,1-0,2
Длительный диабет (более 5 лет)	0,7-1,0
Декомпенсация (кетоацидоз)	1,5-2,0
Пубертат	1,0-2,0

* Для каждого пациента потребность в инсулине определяют индивидуально. Коррекцию дозы инсулина осуществляют ежедневно на основании данных самоконтроля гликемии в течение суток. Не существует ограничений в дозе инсулина.

Дозу ИКД (ИУКД) рассчитывает сам пациент в зависимости от количества углеводов, которые он собирается употребить в пищу, и имеющегося уровня гликемии. Таким образом, пациент должен рассчитать свои индивидуальные углеводные коэффициенты [доза инсулина в расчете на 1 хлебную единицу (ХЕ)] и факторы чувствительности к инсулину (на сколько ммоль/л снижает уровень гликемии 1 ЕД) в разное время суток. В табл. 4.5 показаны ориентировочные болюсные дозы

ИКД (ИУКД). Разумеется, проведение интенсивной инсулинотерапии возможно лишь после специального обучения пациента. Интенсивная инсулинотерапия позволяет добиться лучшей компенсации СД и, следовательно, гораздо эффективнее предупреждает развитие поздних осложнений заболевания у больных СД 1-го типа.

Таблица 4.5. Расчет ориентировочной болюсной потребности в инсулине при сахарном диабете 1-го типа

Прием пищи	Средняя доза ИКД/ИУКД перед приемом пищи, ЕД на 1 ХЕ*
Завтрак	1,5-2
Обед	0,8-1,2
Ужин	1-1,5

* При наличии гипергликемии перед приемом пищи дозу инсулина повышают для коррекции уровня гликемии (из расчета, что 1 ЕД инсулина ориентировочно снижает уровень глюкозы крови на 2 ммоль/л).

Возможные варианты интенсифицированной инсулинотерапии показаны в табл. 4.6.

Таблица 4.6. Рекомендуемые режимы инсулинотерапии при сахарном диабете 1-го типа

Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
ИКД (ИУКД)	ИКД (ИУКД)	ИКД (ИУКД)	ИДД (ИСДД)
ИКД (ИУКД) + ИДД (ИСДД)	ИКД (ИУКД)	ИКД (ИУКД)	-
ИКД (ИУКД) + ИСД (ИДД)	ИКД (ИУКД)	ИКД (ИУКД)	ИСД (ИДД)
ИКД (ИУКД) + ИСД	ИКД (ИУКД) + ИСД	ИКД (ИУКД)	ИСД

Разработка аналогов инсулина имела целью повысить качество жизни пациентов. ИУКД помогли решить проблему, с которой сталкивались пациенты при интенсивной инсулинотерапии, - при использовании ИКД для расчета необходимой дозы нужно было уже за полчаса до еды точно знать, сколько углеводов пациент примет. Еще труднее было рассчитать дозу, если пациент - маленький ребенок, который мог совсем отказаться от еды. В силу очень короткой продолжительности действия ИУКД (около 4 ч) вероятность развития гипогликемии до следующего приема пищи невелика. Использование ИУКД перед основным вечерним приемом пищи также снижает риск развития ночной гипогликемии. И в то же время если ЛС принимают перед едой с большим содержанием жиров, то возрастает вероятность развития постпрандиальной гипогликемии, так как жиры удлиняют время пищеварения в желудке.

Всего одна инъекция в сутки ИДД (ИСДД) лучше имитирует физиологическую базальную секрецию инсулина по сравнению с традиционными ИСД. При введении этих ЛС на ночь реже возникает ночная гипогликемия и утренняя гипергликемия перед завтраком.

При развитии у пациента кетоацидотической комы (нередкого осложнения СД 1-го типа) лечение осуществляют ИКД (ИУКД), вводимыми внутривенно или внутримышечно. Параллельно обязательно проводят регидратационную терапию и коррекцию гипокалиемии, которая возникает в ответ на введение больших доз инсулина.

Лечение СД, возникшего вследствие панкреатэктомии или заболеваний экзо-кринной части поджелудочной железы, практически не отличается от лечения СД 1-го типа и основано на проведении инсулинотерапии.

Наиболее часто необходимость применения инсулинов у больных СД 2-го типа возникает, когда с помощью оптимальных доз других сахароснижающих препара-

тов или их комбинации не удается достичь стойкой удовлетворительной компенсации заболевания. Это бывает обусловлено:

• развитием резистентности к ПСМ;

• прогрессированием инсулинорезистентности;

• формированием абсолютного дефицита инсулина.

Например, у пациентов старше 30 лет возникающий СД обычно трактуют как СД 2-го типа и компенсируют в течение нескольких лет с помощью пероральных сахароснижающих препаратов. Однако в дальнейшем у некоторых пациентов (особенно у лиц без ожирения) заболевание на фоне пероральных сахароснижающих препаратов декомпенсируется, так как на самом деле это

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

медленно прогрессирующий СД 1-го типа *(latent autoimmune diabetes in adults)*. Формальные критерии, позволяющие установить абсолютный дефицит инсулина в этом случае:

• прогрессирующее снижение массы тела;

• кетоацидоз;
• уровень С-пептида в плазме крови близок к нижней границе или ниже нормы, особенно стимулированный.

При отсутствии абсолютного дефицита инсулина назначают комбинированную терапию ИСД (ИДД, ИСДД) и другими сахароснижающими препаратами. При этом часто достаточно всего одной инъекции инсулина (на ночь или утром).

В последнее время появились сомнения в целесообразности комбинации инсу-линов и ПСМ. И те, и другие обладают однонаправленным действием, поэтому совместное их назначение не приносит ощутимой пользы. В то же время возрастают стоимость лечения и риск побочных эффектов, что создает дополнительные неудобства для пациента.

Рекомендации по выбору режима инсулинотерапии и ее интенсификации подробно описаны в главе 10. В табл. 4.7 показаны ориентировочные дозы инсулина при начале комбинированной инсулинотерапии.

Таблица 4.7. Комбинация инсулинотерапии и пероральных сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2-го типа (ориентировочные дозы)

Этап	Вид инсулина	Стартовая доза, ЕД	Время введения	Коррекция дозы
1	ИСД (ИДД, ИСДД)	8-12	Перед сном или перед завтраком	Коррекция дозы инсулина (+2-4 ЕД) каждые 2-3 дня (для ИСДД - каждые 4-5 дней) до достижения индивидуальных целевых показателей гликемии
2	ИСД (ИДД)	8-12	Перед завтраком и перед сном	
3	Отмена пероральных сахароснижающих препаратов и назначе-	12	Перед завтраком	
		8	Перед ужином	

Примечание. При невозможности достичь целевых показателей гликемии необходим переход от первого этапа к последующим.

При неэффективности комбинации ИСД (ИДД, ИСДД) и других сахароснижающих препаратов больного СД 2-го типа переводят на монотерапию инсулином (по традиционной или интенсивной схеме). Иногда это временная мера, и через несколько месяцев, когда чувствительность β-клеток поджелудочной железы к сахароснижающим препаратам восстанавливается, можно постепенно заменять ими инсулин. В любом случае необходимо добиваться как можно лучшей компенсации заболевания, особенно у молодых пациентов, что предупреждает и замедляет прогрессирование поздних диабетических осложнений.

При проведении хирургических вмешательств, при возникновении острых сердечно-сосудистых нарушений (инфаркт миокарда, инсульт), тяжелых инфекционных заболеваний, гиперосмолярной и лактатацидотической комы или преко-мы также следует перевести больного СД 2-го типа на инсулинотерапию. Нередко начать инсулинотерапию вынуждает быстрое прогрессирование поздних осложнений СД, в частности уменьшение СКФ в рамках ДН.
В табл. 4.8 показаны ориентировочные дозы инсулина при начале монотерапии инсулином.

Таблица 4.8. Монотерапия инсулином при сахарном диабете 2-го типа после отмены пероральных сахароснижающих препаратов (ориентировочные дозы)

Схема	Вид инсулина	Стартовая доза, ЕД	Время введения	Коррекция дозы
1	Смешанный инсулин 30/70	12	Перед завтраком	Коррекция дозы инсулина (+2-4 ЕД) каждые 2-3 дня (для ИСДД - каждые 4-5 дней) до достижения индивидуальных целевых показателей гликемии
		8	Перед ужином	
2	ИСД (ИДД, ИСДД)	8	Перед завтраком и/или перед сном	
	ИКД (ИУКД)	6	Перед основными приемами пищи	

При СД 2-го типа дозы инсулина индивидуальны, увеличение проводится постепенно, до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного обмена. **Не существует ограничений в дозе инсулина.**

Схема инициации, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии показана на рис. 4.2.

При беременности лечение нарушений углеводного обмена представляет собой отдельную проблему. Пероральные сахароснижающие препараты не рекомендованы к использованию у беременных женщин, поэтому инсулин - единственное сахароснижающее средство в данной ситуации.

ГСД, впервые возникший во время беременности, сначала компенсируют с помощью диетотерапии. При неэффективности диетических мероприятий необходимо назначить инсулинотерапию, причем идеальный вариант - интенсивная схема. При наличии у беременной СД в анамнезе (любого типа) интенсивная инсулинотерапия - метод выбора, так как только она способна предотвратить неблагоприятное воздействие гипергликемии на организм матери и ребенка.

Традиционно введение инсулина осуществляют с помощью инсулиновых **шприцев** (используют флаконы с концентрацией инсулина 100 ЕД/мл) или **шприц-ручек,** в которых применяют картриджи по 3 мл (с концентрацией инсулина 100 ЕД/мл). Картриджи нужно использовать только со шприц-ручками соответствующих фирм-производителей.

Для непрерывного подкожного введения инсулина при невозможности компенсации заболевания с помощью многократных инъекций в течение суток используют **инсулиновые помпы,** в том числе с возможностью непрерывного монитори-рования гликемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказание к введению инсулина - гипогликемия у пациента. Кроме того, при наличии у пациента аллергии на данный препарат инсулина или аналог инсулина, а также на любой компонент ЛС (консервант и т.д.) необходимо использовать другой препарат инсулина.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

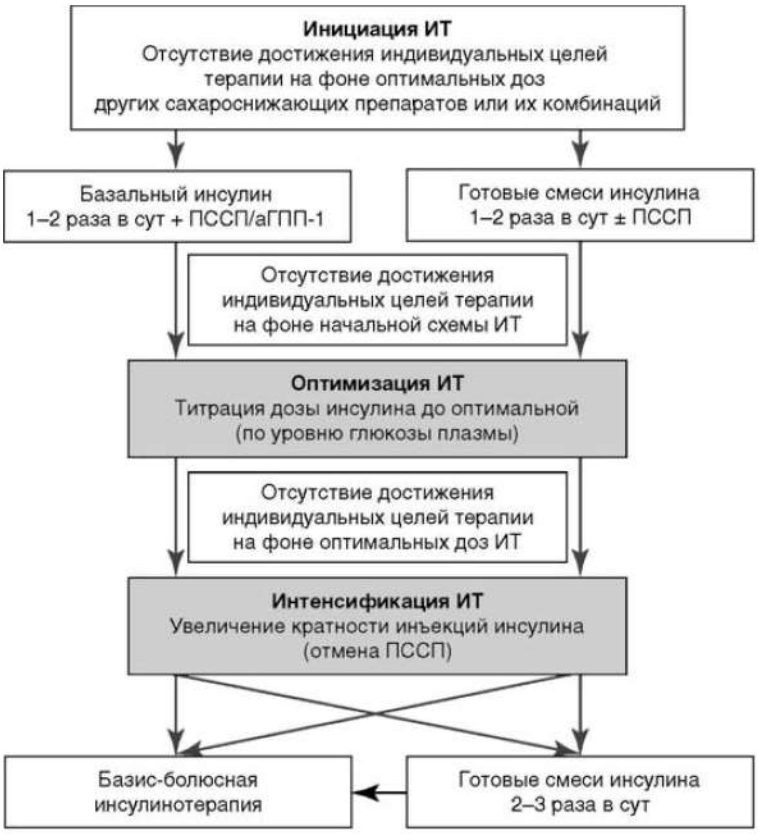


Рис. 4.2. Общая схема рекомендаций по началу, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Гипогликемия - наиболее частый побочный эффект инсулина. Как правило, ее развитие связано с введением слишком большой дозы или с незапланированным воздействием различных факторов, уменьшающих потребность организма в инсулине.

Например, при традиционной инсулинотерапии гипогликемия может развиться, если пациент пропустит плановый прием пищи.

Чаще приступ гипогликемии провоцируют ошибки при расчете дозы инсулина или нарушении техники введения (например, внутримышечно, а не подкожно), недостаток углеводов в пище, длительный промежуток времени между приемами пищи, интенсивные физические упражнения, употребление большого количества алкоголя и др. Нередко гипогликемия развивается у пациентов с впервые выявленным СД 1-го типа вскоре после достижения компенсации. Потребность в инсулине в этот период существенно снижается (фаза «медового месяца»), в связи с чем дозу

инсулина целесообразно уменьшить еще до выписки из стационара. Гипогликемия чаще развивается на фоне некоторых заболеваний (НН, гипопитуитаризма и синдрома мальабсорбции).

При умеренных физических нагрузках продолжительностью более одного часа и интенсивном спорте необходимо снижение дозы инсулина, действующего во время и в последующие 6-12 ч после физической нагрузки, на 20-50%.

Более подробную информацию см. «Гипогликемия и гипогликемическая кома».

Увеличение массы тела - другой частый побочный эффект препаратов инсулина. Ему способствуют устранение глюкозурии, увеличение реальной калорийности пищи, повышение аппетита и стимуляция липогенеза под действием инсулина. При соблюдении принципов рационального питания данного побочного эффекта можно избежать.

Аллергические реакции. С широким распространением генно-инженерных препаратов человеческого инсулина частота аллергических реакций значительно сократилась, хотя изредка эти побочные эффекты все же встречаются. При наличии аллергии на человеческий инсулин (например, появление на коже в месте введения красных зудящих пятен) используют десенсибилизацию, блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов, а в тяжелых случаях - глюкокортикостероиды.

Местные реакции в ответ на введение инсулина проявляются в виде различных вариантов липодистрофии - липоатрофии и липогипертрофии.

• ***Липоатрофия*** в настоящее время практически не встречается.

• ***Липогипертрофия*** может развиться в том числе и при использовании высокоочищенных препаратов человеческого инсулина. Липогипертрофия для некоторых пациентов - косметическая проблема, также из-за нее меняется кинетика всасывания инсулина. В связи с этим для предупреждения ее развития рекомендуют постоянно менять места инъекций в пределах одной области (расстояние между двумя проколами должно составлять не менее 1 см), а также не использовать повторно иглы для шприц-ручек и инсулино-вые шприцы.

Преходящие отеки ног, возникающие в связи с задержкой в организме натрия, часто появляются в течение первых недель инсулинотерапии.

Абсцессы в местах инъекций инсулина появляются крайне редко. На месте инъекции кожа должна быть чистой, но дезинфицировать ее специальными средствами перед инъекциями инсулина не надо.

Нарушение зрения вскоре после начала инсулинотерапии отмечают многие больные. Это осложнение связано с изменением рефракции хрусталика и самостоятельно проходит через 2-3 нед, о чем следует предупредить пациентов.

https://t.me/medicina_free

ИУКД, ИКД, ИДД и ИСДД - прозрачные растворы, ИСД и двухфазные инсу-лины - суспензии, следовательно, непрозрачны на вид, при стоянии расслаиваются с образованием осадка, поэтому перед набором в шприц флакон необходимо взболтать.

Как и другие недавно разработанные ЛС, аналоги инсулина с осторожностью назначают при беременности, хотя достоверных данных о неблагоприятном воздействии не имеется. В настоящее время инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин детемир и инсулин гларгин по риску применения во время беременности относят к классу В, а инсулин глулизин и инсулин деглудек - к классу С, их использование во время беременности продолжают обсуждать.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Многие ЛС вызывают уменьшение концентрации глюкозы, способствуя гипогликемическому действию инсулина. Среди них наибольшее клиническое

значение (наряду с пероральными сахароснижающими препаратами) имеют β-адреноблокаторы и этанол.

• β-Адреноблокаторы препятствуют действию катехоламинов на β-адренорецепторы, в том числе они подавляют активирующее влияние катехоламинов на гликогенолиз и глюконеогенез. Кроме того, β-адреноблокаторы могут ослаблять ранние адренергические симптомы снижения уровня глюкозы крови, тем самым нарушая своевременное распознавание пациентом гипогликемии.

• Влияние этанола на метаболизм углеводов обусловлено его ингибирующим действием на глюконеогенез в печени. В связи с этим злоупотребление алкогольными напитками на фоне инсулинотерапии чревато высоким риском развития тяжелых гипогликемических состояний.
Ряд ЛС вызывает повышение уровня гликемии у здоровых людей и нарушает контроль заболевания у пациентов с СД. В частности, выраженным гипергликеми-ческим действием обладают глюкокортикоидные средства.

Производные сульфонилмочевины

Первые ПСМ были открыты во многом благодаря случайности. В 1942 г. M. Janbon и соавт. обнаружили, что сульфаниламиды, использовавшиеся для лечения тифа, вызывают гипогликемию, а A. Loubatires подтвердил обнаруженные свойства ПСМ на экспериментальных животных. И лишь в 50-е гг. XX в. были созданы первые ПСМ, которые можно было применять для лечения СД 2-го типа, - сначала карбутамид (Германия, 1955), а затем толбутамид (США, 1956). Именно толбутамид первым среди ПСМ получил широкое распространение в клинической практике и заложил основу для разработки новых ЛС этой группы. В 1984 г. появились два ПСМ второго поколения - глибенкламид и гли-пизид.

На сегодняшний день в мире насчитывают более 20 различных ПСМ. Выделяют ПСМ первого поколения (карбутамид, толбутамид, хлорпропамид, толазамид) и второго поколения (гликвидон, гликлазид, глибенкламид, глипизид, глимепи-рид). ПСМ первого поколения в настоящее время практически не применяют, так как ПСМ второго поколения превосходят их по выраженности гипогликемическо-го действия и реже вызывают побочные эффекты.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Механизм действия ПСМ связан с их влиянием на β-клетки островков поджелудочной железы. На мембране β-клеток ПСМ связываются со специфическими сульфонилмочевинными рецепторами - компонентами аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых K+-каналов.

Большинство ПСМ взаимодействуют с белком молекулярной массой 140 кДа (сульфонилмочевинный рецептор-1), но глимепирид связывается с белком молекулярной массой 65 кДа (сульфонилмочевинный рецептор-X). Помимо сульфо-нилмочевинного рецептора-1, в состав K^+-канала входит еще и внутримембранная субъединица Kir6.2, которая отвечает за транспорт ионов калия. При активации сульфонилмочевинных рецепторов β-клеток происходит закрытие АТФ-зависимых K^+-каналов и деполяризация мембран β-клеток. Из-за деполяризации клеточных мембран происходит открытие Ca^{2+}-каналов, и ионы кальция начинают поступать внутрь β-клеток. Это ведет к высвобождению запасов инсулина из внутриклеточных депо и выбросу инсулина в кровь.

ПСМ повышают чувствительность β-клеток к глюкозе крови, поэтому их применение оправданно только у пациентов с функционирующими β-клетками.

При правильно подобранном режиме приема основная часть стимулированного выброса инсулина происходит после приема пищи, когда уровень глюкозы крови закономерно повышается. Наибольшим сродством к АТФ-зависимым K^+-каналам β-клеток обладает глибенкламид, поэтому он имеет наиболее выраженный саха-роснижающий эффект среди всех ПСМ (рис. 4.3).

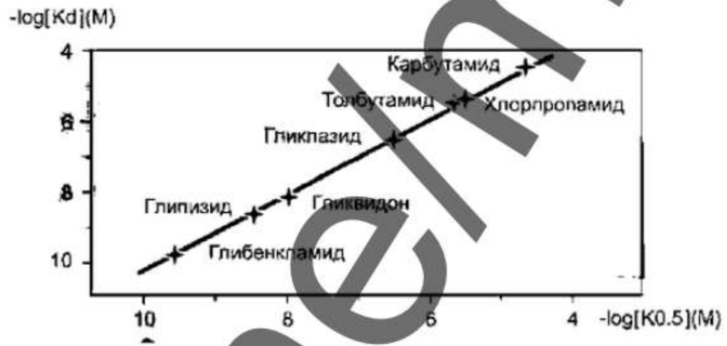


Рис. 4.3. Корреляция между аффинностью производных сульфонилмочевины к аденозинтрифосфат-зависимым K+-каналам β-клеток и их инсулиносекреторной способностью (цит. по: Schmid-Antomarchi H., De Weille J., Fosset M., Lazdunski M. The receptor for antidiabetic sulfonylureas controls the activity of the ATP-modulated K^+ channel in insulin-secreting cells // J. Biol. Chem. - 1987. - Vol. 25; 262 (33). - P. 15840-15844)

Экстрапанкреатические эффекты ПСМ не имеют большого клинического значения, поскольку не играют существенной роли в лечебном воздействии ЛС данной группы. Тем не менее некоторые ПСМ (особенно глимепирид) в небольшой степени увеличивают количество рецепторов инсулина и транспортеров глюкозы в мышечной и жировой тканях, за счет чего уменьшается инсулинорезистентность. ПСМ стимулируют высвобождение соматостатина, тем самым они в некоторой степени подавляют секрецию глюкагона.

https://t.me/medicina_free

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ПСМ хорошо всасываются в ЖКТ, но совместный прием пищи или выраженная гипергликемия у пациента могут уменьшать скорость всасывания. Это связано с тем, что гипергликемия угнетает моторную функцию ЖКТ, что ведет к нарушению абсорбции многих ЛС. Поэтому ЛС обычно рекомендуют принимать за 30 мин до еды.

Глибенкламид имеет наименьший показатель биодоступности среди всех ПСМ, поэтому относительно недавно была разработана его так называемая микронизи-рованная форма, обладающая улучшенными фармакокинетическими показателями (табл. 4.9).

В крови значительная часть ПСМ (90-99%) связывается с белками плазмы. Действовать ПСМ начинают спустя 2-3 ч после приема (микронизированная форма глибенкламида - через 1 ч). Несмотря на короткие периоды полувыведения, длительность действия ПСМ существенно больше, так что большинство ЛС принимают 1-2 раза в день. С одной стороны, это объясняет склонность ПСМ к распределению и кумуляции в организме, а с другой - формирование активных метаболитов. Глипизид выводится несколько быстрее остальных ПСМ, поэтому

его необходимо принимать 3-4 раза в сутки, в связи с чем была разработана его новая форма - замедленного высвобождения. Она имеет осмотическую оболочку, пропускающую жидкость внутрь таблетки с постепенным высвобождением активного вещества. Эта форма глипизида получила название «гастроинтестинальная терапевтическая система», ее необходимо принимать лишь 1 раз в сутки.

Все ПСМ метаболизируют в печени, иногда с формированием активных метаболитов (глибенкламид, глимепирид). Выведение ПСМ осуществляется, как правило, через почки, но гликвидон на 95% элиминируется с желчью через кишечник, поэтому при наличии у пациента почечной недостаточности из всех ПСМ предпочтительнее это ЛС.

Таблица 4.9. Некоторые фармакокинетические параметры производных сульфонилмочевины

ЛС	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, ч	Путь элиминации
ПСМ первого поколения					
Хлорпропамид	90	90	36	24-60	Почечный, 100%
ПСМ второго поколения					
Глибенкламид	64-90	99	10-12	16-24	Почечный, 50%, печеночный, 50%
Глибенкламид микронизированный	90-100	99	4-10	12-24	Почечный, 50%, печеночный, 50%
Глипизид с контролируемым высвобождением	90	98-99	2-5	24	Почечный, 80-85%
Гликлазид	?	94	8-11	12	Почечный, 60-70%
Гликлазид модифицированного высвобождения	95	94	12-20	24	Почечный, 60-70%
Гликвидон	95	98	1,5	6-8	Печеночный, 95%
Глимепирид	100	99	6-9	24	Почечный, 60%

ПОКАЗАНИЯ

ЛС, повышающие секрецию инсулина, уже почти 60 лет с успехом применяют для лечения больных СД 2-го типа. Несмотря на наличие у большинства больных СД 2-го типа гиперинсулинемии, для преодоления имеющейся инсулинорези-стентности собственного инсулина недостаточно, и необходимо медикаментозно увеличивать концентрацию гормона в крови. Хорошая компенсация СД с помощью ПСМ предупреждает и замедляет прогрессирование поздних осложнений заболевания.

ПСМ обладают наиболее выраженным гипогликемическим действием среди всех пероральных сахароснижающих препаратов: монотерапия ПСМ снижает уровень HbA_{1c} в среднем на 1,5%. Относительная терапевтическая эффективность ПСМ второго поколения по меньшей мере в 100 раз выше по сравнению с ПСМ первого поколения, поэтому в настоящее время последние применяют редко. Лечение с помощью ПСМ рекомендуют начинать с более слабых ЛС (например, с гликлазида или глимепирида), а при неэффективности переходить на более сильные ПСМ (глибенкламид).

ПСМ второго поколения назначают, начиная с минимальных доз; при необходимости дозу постепенно увеличивают (с интервалом 1-2 нед). В табл. 4.10 показаны дозы и режим приема ПСМ. У пожилых больных следует применять ЛС с наименьшей продолжительностью действия, учитывая высокий риск гипоглике-мических состояний у данной категории пациентов.

Таблица 4.10. Дозы и режим приема производных сульфонилмочевины

Препарат	Суточная доза, мг	Кратность приема, раз в сутки
Глибенкламид	2,5-20	1-2
Глибенкламид микронизированный	1,75-14	1-2
Гликлазид	80-320	1-2
Гликлазид модифицированного высвобождения	30-120	1
Глипизид	2,5-30	1-2
Глипизид с контролируемым высвобождением	5-20	1
Глимепирид	1-8	1
Гликвидон	30-120	1-3

ПСМ применяют как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином. Следует помнить, что назначать два разных ПСМ одновременно нельзя. Монотерапия ПСМ показана больным СД 2-го типа с нормальной массой тела и сниженным уровнем С-пептида, т.е. с преобладанием недостаточной секреции инсулина.

Абсолютная недостаточность инсулина. Со временем компенсация гипергликемии на фоне ПСМ у таких пациентов может ухудшаться из-за развития абсолютной недостаточности инсулина, при этом возникают:

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

• прогрессирующее снижение массы тела;

• кетонурия;

• кетоацидоз;

• значительное снижение уровня С-пептида в плазме.

При истинном дефиците инсулина показано назначение той или иной схемы инсулинотерапии. Комбинированное применение ПСМ и инсулина у больных СД 2-го типа не имеет преимуществ в контроле заболевания по сравнению с монотерапией инсулином.

Комбинированная терапия. В качестве комбинированной терапии наиболее часто совместно назначают ПСМ и метформин, как правило, больным с избыточной массой тела, у которых монотерапия метформином не принесла успеха. При достижении стойкой компенсации заболевания следует попробовать снизить дозу ПСМ и вернуться к монотерапии метформином. Необходимо избегать назначения слишком высоких доз ПСМ, поскольку, с одной стороны, возрастает риск развития гипогликемических состояний, а с другой - постоянная гиперстимуляция β-клеток приводит к их истощению. Медикаментозно же вызываемая постоянная гиперинсулинемия только усиливает периферическую инсулиноре-зистентность; иными словами, формируется резистентность к действию ПСМ. Тогда пациента переводят на инсулинотерапию. Иногда это временная мера, и через несколько месяцев, когда чувствительность β-клеток поджелудочной железы к ПСМ восстановится, можно постепенно заменить инсулин на ПСМ. При неэффективности комбинации ПСМ и метформина или при наличии противопоказаний к назначению метформина можно использовать комбинацию ПСМ и тиазолидиндионов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания к назначению ЛС, повышающих секрецию инсулина, включают СД 1-го типа, беременность, лактацию, тяжелую почечную или печеночную недостаточность.
В настоящее время большинство ПСМ по риску применения во время беременности относят к классу С; использование их у беременных женщин не рекомендуют, вместо них проводят инсулинотерапию.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Пациенты обычно хорошо переносят ПСМ, но возможны и побочные эффекты.

Гипогликемия - наиболее частый побочный эффект ЛС описываемой группы (особенно таких, как хлорпропамид и глибенкламид). Риск развития тяжелой гипогликемии составляет не более 1-3% для ПСМ второго поколения. Он существенно выше у лиц пожилого возраста, что объясняется большей встречаемостью в этом возрасте факторов, провоцирующих гипогликемию. К таким факторам относят:

• почечную недостаточность (ведет к кумуляции ПСМ);

• печеночную недостаточность (нарушение метаболизма ПСМ, снижение глю-конеогенеза);

• прием некоторых медикаментов, малого количества пищи;

• употребление алкоголя;

• случайный прием большего количества таблеток.

Кроме того, следует учитывать, что с возрастом у некоторых больных масса тела снижается, и сохранение приема ПСМ в прежней дозировке может привести к гипогликемии. Лечение гипогликемии, вызванной ПСМ, проводят с помощью внутривенного введения раствора декстрозы, а учитывая длительный период действия ПСМ, могут понадобиться повторные введения в течение 24-48 ч.

Увеличение массы тела за счет увеличения секреции эндогенного инсулина на фоне приема ПСМ отмечают часто. Увеличения массы тела можно избежать при соблюдении гипокалорийной диеты.

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. ПСМ первого поколения увеличивали риск смерти больных от сердечно-сосудистой патологии. Однако британское исследование *United Kingdom Prospective Diabetes Study,* в котором изучали ПСМ второго поколения, не выявило на фоне их приема увеличения смертности больных. Тем не менее при развитии у больных СД 2-го типа инфаркта миокарда зафиксировано статистически значимое увеличение смертности при приеме ПСМ по сравнению с больными, получавшими инсулинотерапию.
Это связано с тем, что ПСМ блокируют АТФ-зависимые К+-каналы в миокарде и коронарных сосудах, что нарушает дилатацию сосудов; ухудшается левожелу-дочковая функция и, как результат, формируется более обширная зона некроза.

Следовательно, при развитии у больного любого острого сердечно-сосудистого осложнения необходимо заменить лечение ПСМ на инсулинотерапию.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ включают тошноту, рвоту, диарею, анорексию и даже холестатическую желтуху, но частота их возникновения довольно низкая.

Аллергические реакции на введение ПСМ также редки: кожную сыпь наблюдают менее чем у 1% пациентов.

Крайне редко ПСМ вызывают лейко- и тромбоцитопении, агранулоцитоз, апла-стическую и гемолитическую анемии.

Хлорпропамид имеет два специфических побочных эффекта.

• **Дисульфирамоподобная реакция -** неприятные ощущения в виде «приливов» крови к лицу - возникают за счет ингибирования метаболизма аце-тальдегида на фоне хлорпропамида после приема алкоголя.

• **Синдром неадекватной секреции АДГ.** Хлорпропамид, потенцируя действие АДГ, может вызывать гипонатриемию и значительную задержку жидкости в организме.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

ЛС (в частности, β-адреноблокаторы и этанол), обладающие гипогликемиче-ским действием, при совместном приеме с ПСМ способны провоцировать развитие гипогликемических состояний.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Некоторые ЛС вытесняют ПСМ из связи с белками плазмы, за счет чего повышается концентрация свободного ПСМ в крови и возрастает его влияние на β-клетки. К таким ЛС относят другие ПСМ (например, тиазидные диуретики), клофибрат, производные салициловой кислоты, варфарин.

Если дозу ПСМ подбирают на фоне приема средств с гипергликемизирующим действием, то резкая отмена последних может вызвать развитие гипогликемии.

Меглитиниды

Меглитиниды применяют для лечения СД 2-го типа с 1997 г. Первым ЛС стал репаглинид (производное бензойной кислоты), а чуть позже был зарегистрирован натеглинид (производное D-фенилаланина).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Механизм действия меглитинидов, как и ПСМ, тесно связан с их действием на АТФ-зависимые K^+-каналы, но их действие опосредовано специфическими рецепторами, отличными от сульфонилмочевинных рецепторов-1. Под действием меглитинидов закрываются K^+-каналы и по описанному выше механизму возрастает чувствительность β-клеток к стимуляции глюкозой, что увеличивает секрецию инсулина в ответ на повышение уровня гликемии. Важная особенность меглитинидов заключается в том, что они восстанавливают раннюю фазу секреции инсулина, а вследствие короткого периода действия не развивается длительная гиперинсулинемия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Особенность фармакокинетики меглитинидов и большое их преимущество - способность всасываться в ЖКТ за очень короткое время. Эти ЛС начинают действовать через несколько минут после приема, но продолжительность их действия гораздо меньше, чем ПСМ, - всего 3-4 ч, поэтому меглитиниды принимают при каждом приеме пищи (табл. 4.11).

Метаболизм меглитинидов осуществляет печень, а выводятся они преимущественно через кишечник, что позволяет использовать их при лечении больных СД 2-го типа с умеренным нарушением функции почек.

ПОКАЗАНИЯ

Особенности механизма действия и фармакокинетики позволили меглити-нидам занять отдельную нишу в лечении СД 2-го типа. Благодаря этим особенностям группа получила свое второе название **- прандиальные регуляторы гликемии.** Действительно, по сравнению с ПСМ меглитиниды больше снижают постпрандиальный уровень гликемии, но в меньшей степени уменьшают уровень гликемии натощак. Меглитиниды принимают либо непосредственно перед едой, либо во время еды, либо спустя несколько минут после еды. Уровень инсулина возвращается к исходному через 3 ч после приема меглитинидов, что имитирует физиологическую секрецию инсулина на прием пищи и позволяет снизить вероятность гипогликемии в промежутках между едой. Таким образом, эти ЛС позволяют больному более гибко подходить к соблюдению режима питания. В случае пропуска приема пищи прием ЛС также пропускают, что важно для относительно молодых пациентов, ведущих активный образ жизни, так как при лечении ПСМ в этом случае возникал бы риск гипогликемии. Учитывая высокую стоимость ЛС, наиболее рациональным выглядит их назначение в комбинации с метформином тем больным, у которых монотерапия метформином не позволила получить удовлетворительную компенсацию заболевания, особенно если повышен постпранди-альный уровень гликемии. В то же время меглитиниды могут быть использованы также в качестве монотерапии (эффективность соответствует таковой для ПСМ) или в комбинации с тиазолидиндионами.

Таблица 4.11. Некоторые фармакокинетические параметры меглитинидов

Параметры	**Репаглинид**	**Натеглинид**
Биодоступность, %	56	73
Связывание с белками плазмы, %	98	98
Период полувыведения, ч	1	1,5
Продолжительность действия, ч	3-4	3-4
Путь элиминации	90% печеночный	90% почечный

Репаглинид более эффективно снижает уровень HbA_{1c} по сравнению с нате-глинидом. Репаглинид назначают в суточной дозе 0,5-16 мг, а **натеглинид -** в суточной дозе 120-480 мг. Принимают препараты 3-4 раза в сутки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания к назначению меглитинидов следующие:

- СД 1-го типа;
- беременность;
- лактация;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Пациенты обычно хорошо переносят меглитиниды, но возможны побочные эффекты:

- гипогликемия (при нарушении режима дозирования и неадекватном питании);
- тошнота.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Меглитиниды следует с осторожностью использовать с препаратами, обладающими гипогликемическим действием. Репаглинид не рекомендуют комбинировать с гемфиброзилом, так как последний значительно усиливает действие данного препарата. Также действие меглитинидов существенно возрастает при совместном использовании с некоторыми хинолонами.

Бигуаниды

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

История применения бигуанидов в медицине уходит корнями в Средние века, когда в Европе для лечения СД использовалась *Galega officinalis,* или французская лилия, содержащая гуанидин - вещество, которое и оказывало определенное целебное действие. В чистом виде гуанидин слишком токсичен. В 1918-1920 гг.

были разработаны первые ЛС - производные гуанидина, получившие название «бигуаниды», один из которых использовали недолгое время в клинической практике, но вскоре запретили из-за токсического влияния на печень.

В 1957-1958 гг. вслед за внедрением первых ПСМ были предложены современные бигуаниды: фенформин◊ (фенэтилбигуанид◊), метформин (N, N-диметилбигуанид℘) и буформин (L-бутилбигуанид℘).

Судьба этих трех ЛС оказалась неодинаковой. Фенформин◊, обладающий наиболее выраженным сахароснижающим действием, начали широко применять для лечения СД 2-го типа. Но к середине 1970-х гг. было накоплено достаточное количество данных, подтверждающих относительно высокую частоту развития лактатацидоза и повышение смертности больных на фоне приема фенформи-на◊. На основании этого Комитета по контролю за лекарственными веществами и пищевыми добавками (США) в 1976 г. запретил использование всех ЛС группы бигуанидов в клинической практике на территории США. Наиболее часто лак-татацидоз встречался при применении фенформина◊, поэтому от него в итоге отказались практически во всех странах мира. Буформин (в связи с относительно слабым гипогликемическим эффектом и потенциальным риском лактатацидоза) также был снят с производства. А метформин, обладающий достаточным сахаро-снижающим действием и редко вызывающий лактатацидоз, завоевал заслуженную популярность как в Европе, так и в России. Более того, с 1995 г. он был снова разрешен для применения на территории США.

Таким образом, в настоящее время во всех странах мира из группы бигуанидов применяют только метформин.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Механизм действия метформина (в отличие от ПСМ и меглитинидов) не связан с увеличением секреции инсулина. Метформин не изменяет и даже снижает базальный уровень секреции инсулина. Связываясь с фосфолипидами клеточных мембран [возможно, активируя циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)-протеинкиназу], он вызывает ряд эффектов:

• снижает продукцию глюкозы в печени;

• увеличивает поглощение глюкозы периферическими тканями (преимущественно скелетными мышцами). В связи с этим эффект метформина можно охарактеризовать не как гипогликемический, а как антигипергликемиче-ский. В итоге под действием метформина происходит уменьшение инсулино-резистентности;

• снижает концентрацию свободных жирных кислот в плазме крови и улучшает другие показатели липидного спектра (в частности, снижает уровень триглицеридов);

• замедляет всасывание глюкозы в тонком кишечнике и в некоторой степени снижает аппетит (анорексигенное действие);

• активирует фибринолиз и снижает агрегационные свойства тромбоцитов путем подавления активности ингибитора активатора тканевого плазминогена-1.

Последние два эффекта имеют небольшое клиническое значение.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание метформина в основном происходит в тонком кишечнике, при смешивании с пищей процесс всасывания замедляется. В плазме крови метформин практически не связывается с белками. Период полувыведения метформина относительно небольшой - всего 1,5-4 ч. Метформин не метаболизирует в печени, а выводится с мочой в неизмененном виде. Другие фармакокинетические характеристики метформина в табл. 4.12.

Таблица 4.12. Некоторые фармакокинетические параметры препаратов, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину

Параметр	**Метформин**	**Пиоглитазон**	**Росиглитазон**
Биодоступность, %	50-60	Нет данных	99
Связывание с белками плазмы, %	Незначительное	99	99,8
Период полувыведения, ч	1,5-4	3-7 (16-24*)	3-4
Продолжительность действия, ч	9-12	24	12-24
Путь элиминации	Почечный - 90%	Печеночный - 70-85%	Почечный - 64%

* Для активных метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Метформин (при отсутствии противопоказаний) рекомендуют назначать всем больным с впервые выявленным СД 2-го типа в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам, вне зависимости от массы тела пациентов. Высокая эффективность метформина была неоднократно доказана во многих крупных исследованиях, в том числе в исследовании *United Kingdom Prospective Diabetes Study,* которое показало, что строгая компенсация СД с помощью метформина предупреждает и замедляет прогрессирование поздних осложнений заболевания у больных СД 2-го типа и увеличивает продолжительность жизни больных. Монотерапия метформином снижает уровень HbA_{1c} примерно на 1,5%, что говорит об одинаковой эффективности ПСМ и метформина. В то же время (в отличие от ПСМ) метформин не вызывает гипогликемии и увеличения массы тела.

Принципы титрации дозы метформина:

• стартовая доза 500 мг 1-2 раза в сутки во время еды утром и/или вечером;

• через 5-7 сут при отсутствии побочных эффектов со стороны ЖКТ по 850- 1000 мг 2 раза в сутки утром и вечером;

• при появлении побочных эффектов со стороны ЖКТ снижают дозу до начальной и пробуют увеличить ее позднее;

• максимальная эффективная доза обычно составляет 1000 мг 2 раза в сутки, дальнейшее увеличение дозы до 3 г/сут ненамного увеличивает эффективность препарата.

Метформин применяют в качестве комбинированной терапии вместе с ЛС практически всех других групп сахароснижающих препаратов. Наиболее часто этот препарат комбинируют с ПСМ второго поколения и иДПП-4, если невозможно достичь

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

компенсации СД с помощью монотерапии метформином. Кроме того, у больных СД 2-го типа с ожирением, получающих инсулинотерапию, метфор-мин иногда дополнительно назначают с целью снизить инсулинорезистентность и предотвратить дальнейшее увеличение массы тела пациента.

В настоящее время метформин рассматривают в качестве ЛС, способного предотвратить или отсрочить развитие СД 2-го типа. Использование метформина для профилактики СД 2-го типа у лиц с ожирением и НТГ изучалось в крупном рандомизированном исследовании *Diabetes Prevention Program*. Выяснилось, что на фоне метформина частота развития СД 2-го типа была статистически значительно ниже по сравнению с плацебо, но выше по сравнению с группой пациентов, выполнявших интенсивную программу физических упражнений и правильного питания.

Согласно рекомендациям экспертов Американской диабетической ассоциации, применение метформина (по 850 мг 2 раза в сутки) для лечения пациентов с нарушением гликемией натощак и НТГ оправданно лишь у определенной группы пациентов с наличием одного из следующих факторов:

• возраст меньше 60 лет;

• ИМТ ≥35 кг/м^2;

• СД у ближайших родственников;

• повышенный уровень триглицеридов;

• сниженный уровень ЛПВП;

• АГ или HbA_{1c} >6,0%.

При этом терапию метформином необходимо сочетать с немедикаментозным лечением (диета и физическая нагрузка).

СПКЯ - одна из наиболее частых причин нарушений менструального цикла и женского бесплодия. Патогенез этого заболевания напрямую связан с наличием у пациенток инсулинорезистентности. Применение ЛС, повышающих чувствительность тканей к инсулину, у женщин с СПКЯ приводит к нормализации менструальной функции, а также способствует наступлению овуляции, особенно в комбинации с кломифеном (см. «Синдром поликистозных яичников»). Следует особо отметить, что, по данным проведенного в 2005 г. исследования, в настоящее время не существует убедительных доказательств эффективности метфор-мина в качестве ЛС для лечения ожирения или избыточной массы тела, поэтому при отсутствии сопутствующего СД 2-го типа или СПКЯ назначение метформина с целью снижения массы тела неоправданно.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Общие противопоказания к использованию всех ЛС, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину:

• СД 1-го типа;

• беременность;

• лактация.

Помимо этого, противопоказания к назначению метформина - все предрасполагающие к развитию лактатацидоза факторы:

• ХБП 3б и более (СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2);

• сердечная недостаточность;

• заболевания печени;

• злоупотребление алкоголем;

• лактатацидоз в анамнезе;

• тяжелое состояние, сопровождающееся гипоксией и/или ацидозом (шок любого генеза, острый инфаркт миокарда, инсульт, сепсис, дыхательная недостаточность, выраженная анемия, тяжелое инфекционное заболевание, гангрена);

• оперативное вмешательство;

• возраст старше 80 лет.

Поскольку метформин за счет снижения инсулинорезистентности способствует наступлению овуляции у женщин с бесплодием, вызванным СПКЯ, при назначении ЛС рекомендуют использовать средства контрацепции, если женщина не планирует беременность.

В настоящее время по риску применения во время беременности метформин относят к классу В. Он не показан для лечения ГСД. Если женщина принимала этот препарат до наступления беременности, вместо него следует назначить инсу-линотерапию.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Метформин, в отличие от ПСМ и препаратов инсулина, не вызывает гипогликемию.

Неприятные ощущения со стороны ЖКТ в начале лечения метформином предъявляют около 10-20% пациентов:

• снижение аппетита;

• металлический привкус во рту;

• тошноту;

• дискомфорт в эпигастральной области;

• метеоризм и диарея.

Симптомы диспепсии можно объяснить замедлением всасывания глюкозы в кишечнике, что приводит к усилению процессов брожения. К счастью, у большинства пациентов подобная симптоматика быстро проходит. Во избежание развития жалоб со стороны ЖКТ лечение метформином следует начинать с малых доз, а его прием осуществлять вместе с пищей.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Метформин нарушает всасывание витамина B_{12}, поэтому при длительном приеме препарата у некоторых больных уменьшается концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови, хотя B_{12}-мегалобластная анемия вследствие использования метформина развивается исключительно редко. Всасывание комплекса, состоящего из витамина B_{12} и внутреннего фактора Касла, - кальций-зависимый процесс, поэтому для улучшения всасывания при снижении концентрации витамина B_{12} в крови следует назначить внутрь препараты кальция. Контроль уровня витамина B_{12} в крови рекомендуют проводить каждые 2-3 года.

Лактатацидоз - опасное для жизни состояние, вызванное накоплением лакта-та в организме (возникает при концентрации лактата в плазме выше 4 мэкв/л). Это наиболее грозный побочный эффект метформина, он возникает при:

• повышении продукции лактата (гипоксические состояния, D-лактатацидоз);

• нарушении утилизации лактата (гипоперфузия тканей, печеночная недостаточность, алкоголизм).

При применении бигуанидов возрастает вероятность развития лактатацидоза, поскольку бигуаниды, с одной стороны, стимулируют продукцию лактата в мышцах, а с другой - подавляют глюконеогенез в печени (лактат, наряду с аланином, относят к основным субстратам этого процесса). Летальность при истинном бигуанид-индуцированном лактатацидозе может достигать 50%. Высокая частота возникновения лактатацидоза стала во многих странах причиной запрета фенфор-мина[◊] - ЛС из группы бигуанидов.

Фармакокинетика метформина имеет ряд преимуществ по сравнению с фар-макокинетикой фенформина[◊]: во-первых, метформин значительно меньше накапливается в мышцах, во-вторых, он имеет короткий период полувыведения. Если в физиологических условиях концентрация лактата в плазме составляет 0,5-1,5 ммоль/л, то на фоне приема метформина у пациентов без соответствующих противопоказаний она не превышает 2 ммоль/л, тогда как для развития лак-татацидоза необходимо не менее 4 ммоль/л.

Вероятность лактатацидоза у больных СД 2-го типа при приеме обычных доз метформина не выше, чем при приеме других пероральных сахароснижающих препаратов. Таким образом, на фоне метформина в большинстве случаев возникает не метформин-индуцированный, а метформин-ассоциированный лактатацидоз, связанный в первую очередь с каким-либо соматическим заболеванием. Вот почему перед назначением метформина необходимо внимательно обследовать пациента, чтобы не допустить прием этого ЛС лицами, имеющими противопоказания. Развитие лактатацидоза при отсутствии каких-либо предрасполагающих факторов возможно лишь при длительной передозировке метформина.

На фоне приема метформина рекомендуют определять уровень лактата в крови 2 раза в год, хотя на практике такой частый контроль у большинства пациентов не оправдан. Повышение уровня лактата в крови нередко отмечают при выра-

женной физической активности, а также вследствие нарушения условий забора и преаналитической подготовки проб (например, использование жгута, длительное хранение образца крови в тепле). При внезапном появлении болей в мышцах на фоне приема метформина его следует немедленно отменить и измерить уровень лактата в крови.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Хотя метформин сам по себе не вызывает гипогликемии, при совместном его использовании с ПСМ и инсулином риск развития гипогликемии возрастает.

Циметидин конкурентно ингибирует секрецию метформина в канальцах почек, поэтому почечный клиренс метформина при совместном приеме циметидина замедляется. При этом усиливается антигипергликемическое действие метфор-мина; следовательно, при комбинированной терапии вместе с ПСМ или инсулином риск гипогликемии возрастает еще больше. Воздействия других блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов на клиренс метформина не обнаружено.

Вводимые внутривенно контрастные вещества при проведении артериогра-фии могут вызывать острую почечную недостаточность с олигурией у пациентов с начальной стадией поражения почек. Для предотвращения развития на этом фоне лактатацидоза следует отменить метформин за 48 ч до ангиографии и возобновить прием ЛС только через 48 ч после окончания процедуры.

Тиазолидиндионы

С 1997 г. в клиническую практику вошли тиазолидиндионы (глитазоны), в основе химической структуры которых лежит тиазолидиновое кольцо. Тиазолидиндионы - высокоаффинные агонисты ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом PPAR-γ (название этого класса рецепторов связано с тем, что активация некоторых PPAR приводит к существенному увеличению числа пероксисом в печени). Первым ЛС, допущенным к использованию в клинической практике, стал троглитазон, но уже в 2000 г. его применение в ряде стран было запрещено из-за гепатотоксичности. На сегодняшний день из группы тиазолидиндионов применяют два ЛС - пиоглитазон и росиглитазон.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Механизм действия тиазолидиндионов такой же, как и метформина, и основан на повышении чувствительности периферических тканей к инсулину.

PPAR-γ регулирует транскрипцию генов, отвечающих за метаболизм углеводов и жиров. PPAR-γ преимущественно экспрессируется в жировой ткани, но он присутствует и в других тканях. Концентрация PPAR-γ в скелетных мышцах повышается у больных с избыточной массой тела и СД, причем количество PPAR-γ положительно коррелирует с концентрацией инсулина в плазме крови.

Вероятно, снижение инсулинорезистентности на фоне тиазолидиндионов происходит за счет повышения синтеза транспортеров глюкозы; при этом увеличивается транспорт глюкозы внутрь адипоцитов и миоцитов, где активируются процессы синтеза гликогена и гликолиза. Тиазолидиндионы действуют лишь при наличии инсулина - они, как и метформин, помогают инсулину оказывать действие на ткани организма. Следует отметить, что тиазолидиндионы, по сравнению с метформином, в значительно большей степени снижают инсулинорези-стентность тканей, а глюконеогенез в печени они подавляют незначительно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Тиазолидиндионы хорошо всасываются в ЖКТ и почти полностью связываются с белками плазмы (см. табл. 4.11). Максимальную концентрацию пиоглитазон

https://t.me/medicina_free

в крови достигает через 2-4 ч, росиглитазон - уже через 1 ч. Тиазолидиндионы метаболизируются в печени, при этом у пиоглитазона происходит формирование активных метаболитов, что обеспечивает большую продолжительность его действия. Несмотря на то что росиглитазон выводится преимущественно почками, при легкой и средней степени почечной недостаточности ЛС можно назначать без корректировки дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Применение тиазолидиндионов для лечения СД 2-го типа наиболее рационально в сочетании с метформином, если монотерапия метформином не принесла успеха, либо в сочетании с ПСМ, если метформин не эффективен или противопоказан у данного пациента (например, в связи с почечной недостаточностью). Комбинированная терапия тиазолидиндионами и ИСД (ИДД) также позволяет улучшить контроль заболевания (уровень HbA_{1c} может дополнительно снижаться более чем на 1%), причем при меньших дозах инсулина у тех больных, которые получали ранее монотерапию большими дозами инсулина (более 30 ЕД/сут). В то же время при совместном использовании тиазолидиндионов и инсулина существенно повышается вероятность задержки жидкости в организме (см. подраздел «Побочные эффекты»). В связи с этим данную комбинацию ЛС следует с осторожностью назначать пациентам из группы риска по развитию сердечной недостаточности.

Применение тиазолидиндионов для профилактики СД 2-го типа у пациентов из группы высокого риска на сегодняшний день - дискуссионный вопрос. По данным рандомизированного исследования *Troglitazone in Prevention of Diabetes*, прием троглитазона в значительной степени снижал частоту развития СД 2-го типа по сравнению с плацебо у женщин, имевших ГСД в анамнезе. Хотя троглитазон к настоящему моменту уже не рекомендован к использованию, результаты указанного исследования позволяют предположить, что и другие тиазолидиндионы способны предотвращать развитие СД 2-го типа. Действительно, в крупном исследовании *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication* прием росиглитазона снижал риск развития СД 2-го типа. Тем не менее на сегодняшний день тиазолидиндионы не показаны для широкого использования с целью профилактики данного заболевания.

Максимальная суточная доза пиоглитазона 15-45 мг, назначают 1 раз в сутки. Росиглитазон применяют 1-2 раза в сутки в дозе 2-8 мг/сут.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Общие противопоказания к использованию всех ЛС, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину, - СД 1-го типа, беременность и лактация. Тиазолидиндионы противопоказаны при сердечной недостаточности III и IV класса, а также при уровне аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше верхней границы нормы в 2,5 раза.

В настоящее время по риску применения во время беременности пиоглитазон и росиглитазон относят к классу С. Использование их для лечения ГСД не рекомендуют. Если женщина принимала эти ЛС до наступления беременности, вместо них следует назначить инсулинотерапию.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Тиазолидиндионы, в отличие от ПСМ и инсулина, не вызывают гипогликемию, их применение сопряжено с развитием иных побочных эффектов.

Гепатотоксичность. Именно из-за гепатотоксичности троглитазон (первое ЛС из этой группы) был снят в США с производства. Другие тиазолидиндионы

не обладают гепатотоксичностью, так как в контролируемых клинических исследованиях частота повышения уровня АЛТ на фоне терапии тиазолидиндионами не отличалась от таковой на фоне приема других пероральных сахароснижающих препаратов. При этом гепатотоксичность троглитазона связывают с наличием в его составе токоферольного кольца, которое отсутствует у росиглитазона и пио-глитазона.

Также возможно развитие:

• острой печеночной недостаточности (описано два случая);

• гепатита;

• изолированного повышения уровня АЛТ на фоне приема росиглитазона. Сообщений о гепатотоксичности пиоглитазона на момент публикации в доступных источниках не обнаружено.

В связи с вышесказанным перед назначением тиазолидиндионов следует оценить функцию печени. При наличии клинических признаков активного заболевания печени или при уровне АЛТ выше верхней границы нормы в 2,5 раза от использования тиазолидиндионов следует воздержаться.

В первый год приема тиазолидиндионов необходимо регулярно (обычно каждые 2-3 мес) определять уровень АЛТ в сыворотке крови. При небольшом исходном повышении уровня АЛТ (до 2,5 раза от верхней границы нормы) следует контролировать уровень АЛТ еще чаще.

Если в процессе лечения уровень АЛТ становится в 3 раза выше верхней границы нормы, рекомендуют повторить анализ и при аналогичном результате прекратить прием ЛС. При появлении желтухи ЛС также отменяют.

Увеличение массы тела - побочный эффект, который отсутствует у мет-формина (в отличие от тиазолидиндионов). Данное явление имеет дозозависи-мый и времязависимый характер. Следует отметить, что увеличение массы тела наблюдают как на фоне монотерапии тиазолидиндионами, так и при их сочетании с ПСМ или инсулином, причем в последнем случае масса тела увеличивается наиболее существенно. Природа этого феномена не вполне ясна. С одной стороны, компенсация СД устраняет глюкозурию и увеличивает реальную калорийность пищи, что закономерно обусловливает повышение массы тела. С другой стороны, происходит пролиферация новых адипоцитов, что вызывает перераспределение жировой ткани в сторону увеличения подкожного «депо».

Задержка жидкости в организме - частый побочный эффект тиазоли-диндионов и, по-видимому, наиболее весомая причина увеличения массы тела. Задержка жидкости способствует возникновению не только увеличения массы тела, но и периферических отеков, сердечной недостаточности, а также анемии вследствие гемодилюции.

https://t.me/medicina_free

Отеки стоп на фоне монотерапии тиазолидиндионами возникают у 3-5% больных. При назначении этих ЛС в комбинации с другими пероральными саха-роснижающими препаратами частота периферических отеков еще больше возрастает. При одновременном назначении тиазолидиндионов с инсулином частота периферических отеков составляет примерно 13-16%. При развитии отеков стоп на фоне терапии тиазолидиндионами следует в первую очередь исключить сердечную недостаточность и другие возможные причины возникновения отеков (нефротический синдром, терапию дигидропиридиновыми антагонистами кальция). В случае необходимости для лечения отеков стоп, вызванных тиазолидин-дионами, используют диуретики.

Сердечная недостаточность на фоне монотерапии тиазолидиндионами развивается менее чем у 1% пациентов. В то же время при добавлении тиазоли-диндионов к инсулинотерапии частота сердечной недостаточности возрастает до 2-3% по сравнению с 1% на фоне монотерапии инсулином. При развитии сердечной недостаточности на фоне терапии тиазолидиндионами следует тщательно

обдумать необходимость их дальнейшего применения у данного пациента. Если у пациента ранее имелась дисфункция левого желудочка, тиазолидиндионы отменяют в обязательном порядке.

Росиглитазон и пиоглитазон в соответствующих дозах примерно в одинаковой степени вызывают упомянутые побочные эффекты, хотя прямых сравнительных исследований не проводилось.

При наличии факторов риска развития сердечной недостаточности стартовую дозу ЛС уменьшают (росиглитазона до 4 мг, пиоглитазона до 15 мг). Увеличивать дозу до оптимальной необходимо под строгим контролем для выявления возможных признаков сердечной недостаточности.

Факторы риска развития сердечной недостаточности:

• инфаркт миокарда или ИБС в анамнезе;

• АГ;

• гипертрофия левого желудочка;

• значительные поражения митрального или аортального клапана;

• возраст старше 70 лет;

• длительный анамнез СД (более 10 лет);

• предшествующие отеки или лечение петлевыми диуретиками на момент начала терапии тиазолидиндионами;

• развитие отеков или увеличение массы тела на фоне терапии тиазолидин-дионами;

• сопутствующая инсулинотерапия;

• ХПН (уровень креатинина крови выше 175 мкмоль/л).

Если у больного сердечная недостаточность функциональных I-II класса, лечение тиазолидиндионами следует начинать с минимальных доз: 2 мг росиглитазона и 15 мг пиоглитазона.

В 2007 г. появились данные о том, что росиглитазон, возможно, повышает риск инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и переломов костей (у женщин), поэтому он был запрещен в Европе и ограничена его продажа в США, но эти факты требуют дальнейшего изучения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Эффективность тиазолидиндионов существенно возрастает при совместном использовании с гемфиброзилом и некоторыми хинолонами.

Ингибиторы α-глюкозидаз

Разработка данной группы ЛС началась в конце 1960-х гг. Идея состояла в том, чтобы блокировать деятельность особых ферментов кишечника - α-глюкозидаз. Дисахариды и олигосахариды в кишечнике не всасываются, но под действием α-глюкозидаз расщепляются там до всасывающихся моносахаридов. Первые ингибиторы α-глюкозидаз, полученные из пшеничной муки, действовали только на панкреатическую α-амилазу, поэтому клинический эффект был выражен слабо. Спустя некоторое время из культуры *Actinoplanes utanhensis* был выделен псевдо-тетрасахарид, который впоследствии был назван акарбозой. Вторым ЛС, внедренным в широкую клиническую практику, стал миглитол - производное дезокси-нойримицина, которое по своей структуре можно отнести к моносахаридам.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Механизм действия ингибиторов α-глюкозидаз в первую очередь связан с их влиянием на ферменты, расположенные в «щеточной каемке» энтероцитов. Акарбоза и миглитол обратимо и конкурентно ингибируют α-глюкозидазы: глю-

камилазу, сукразу, декстриназу, мальтазу и лишь в небольшой степени α-амилазу (акарбозу) и лактазу (миглитол). Вследствие фармакокинетических особенностей данных ЛС действие их в основном происходит в верхней части тонкого кишечника. В дистальной части тонкого кишечника способность ингибировать α-глюкозидазы ослабляется, поэтому непереваренные олиго- и дисахариды все же расщепляются на моносахариды и всасываются внутрь энтероцитов. Таким образом, ингибиторы α-глюкозидаз замедляют процессы ферментирования сложных углеводов и, как следствие, уменьшают скорость всасывания продуктов фермен-тирования (моносахаридов). Соответственно не происходит резкого подъема уровня гликемии после еды. На процесс всасывания простых углеводов (глюкозы, фруктозы) ни акарбоза, ни миглитол не оказывают влияния, поэтому антигипер-гликемическое действие ингибиторов α-глюкозидаз проявляется лишь при преимущественном употреблении в пищу сложных углеводов (продуктов, содержащих крахмал, декстрины, дисахариды).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ингибиторы α-глюкозидаз действуют непосредственно в тонком кишечнике. Лишь 2% от поглощенной дозы акарбозы всасывается и попадает в системный кровоток, а основную часть акарбозы в итоге расщепляют населяющие тонкий кишечник микроорганизмы.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Миглитол, напротив, полностью всасывается в проксимальной части тонкого кишечника. Периоды полувыведения миглитола и акар-бозы из плазмы крови - около 2 ч, элиминация осуществляется почками.

ПОКАЗАНИЯ

ЛС, нарушающие всасывание углеводов в кишечнике, применяют для лечения СД 2-го типа (в основном в комбинации с другими пероральными сахаро-снижающими препаратами). При этом используют способность ингибиторов α-глюкозидаз эффективно снижать постпрандиальный уровень гликемии, а коррекции уровня гликемии натощак обычно достигают с помощью ПСМ или мет-формина. На фоне приема ингибиторов α-глюкозидаз фармакокинетика ПСМ и метформина не изменяется. Ингибиторы α-глюкозидаз также можно сочетать с инсулинотерапией.

Схема титрации дозы ингибиторов α-глюкозидаз:

• стартовая доза 25 мг внутрь 3 раза в сутки;

• через 4-8 нед дозу увеличивают до 50 мг внутрь 3 раза в сутки;

• максимальная доза 300 мг/сут.

Обычная суточная доза акарбозы 150-300 мг, миглитола - 75-300; оба препарата применяют 3 раза в сутки.

Всплеск интереса к данной группе ЛС произошел после опубликования результатов двойного слепого плацебо-контролированного исследования *STOP-NIDDM,* в котором акарбоза существенно снижала риск развития СД 2-го типа у лиц с избыточной массой тела и НТГ.

В инструкции к акарбозе есть показание - для профилактики СД 2-го типа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания к назначению ЛС, блокирующих α-глюкозидазы, включают беременность, лактацию, хронические заболевания кишечника, острые и хронические гепатиты и панкреатиты, а также возраст моложе 18 лет.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Побочные эффекты ингибиторов α-глюкозидаз нельзя назвать опасными, тем не менее они частые причины отмены этих ЛС.

В результате действия α-глюкозидаз в толстый кишечник поступает значительное количество углеводов. Здесь они подвергаются процессам брожения с образованием большого количества газов. Вследствие этого у пациентов часто

возникают **метеоризм** и **диарея.** Выраженность побочных эффектов можно уменьшить, если начинать терапию с небольших доз и увеличивать дозу постепенно. ЛС необходимо принимать не разжевывая, с небольшим количеством жидкости, непосредственно перед или во время еды.

Гипогликемия на фоне терапии ингибиторами α-глюкозидаз не развивается, но если она возникает по другой причине (например, вследствие передозировки ПСМ), то ЛС из данной группы могут существенно замедлить всасывание углеводов, принимаемых внутрь для коррекции гипогликемии. Иными словами, несмотря на прием углеводов (сахара, мучных изделий) внутрь, гипогликемия может усугубляться. В такой ситуации для коррекции гипогликемии пациенту следует использовать продукты, содержащие чистую глюкозу [раствор или таблетки декстрозы (глюкозы•)].

Повышение активности аминотрансфераз. Активность аспартатамино-трансферазы (АСТ) и АЛТ иногда увеличивается у пациентов, принимающих акарбозу (особенно в высоких дозах), не совсем ясно, по какой причине. В связи с этим в первый год приема ингибиторов α-глюкозидаз необходимо регулярно (обычно каждые 3 мес) определять активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови. При повышении активности ферментов необходимо снизить дозу ЛС. При стойком повышении активности АЛТ и АСТ следует решить вопрос о целесообразности дальнейшего продолжения приема ингибиторов α-глюкозидаз.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Эффективность ингибиторов α-глюкозидаз может снижаться при совместном назначении с ЛС, содержащими пищеварительные ферменты.

Препараты, основанные на действии инкретинов

Инкретины - это гормоны, вызывающие стимуляцию секреции инсулина после перорального приема декстрозы (глюкозы•). После приема внутрь раствора декстрозы (глюкозы•) или пищи секреция инсулина увеличивается в большей степени, чем после внутривенного введения соответствующего количества декстрозы (глюкозы•). Этот феномен обозначается как «инкретиновый эффект» и обусловлен действием гормонов-инкретинов.

Двумя основными инкреторными гормонами у людей являются глюкозозависи-мый инсулинотропный полипептид (ГИП) и ГПП-1. ГИП - это белок, состоящий из 42 аминокислот, отщепленный от более крупного белка (про-ГИП) и секрети-руемый эндокринными К-клетками, преимущественно содержащимися в проксимальной части ЖКТ - двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. ГПП-1 - это белок, состоящий из 30 или 31 аминокислоты, отщепленный от более крупного белка (проглюкагона) и секретируемый L-клетками, которые по большей части располагаются в дистальной части ЖКТ - подвздошной и толстой кишке.

Регуляторное действие ГПП-1 и ГИП на уровень глюкозы осуществляется через связывание и активацию соответствующих рецепторов (ГПП-1R-1р и ГИП-R), расположенных в различных тканях, включая α- и β-клетки островков поджелудочной железы (табл. 4.13). Натощак концентрации ГПП-1 и ГИП в плазме низкие, однако после приема пищи секреция ГПП-1 и ГИП быстро возрастает.

Таблица 4.13. Физиологические эффекты глюкагоноподобного пептида-1

Органы и системы	Эффекты ГПП-1
Поджелудочная железа	Усиливает глюкозостимулированную секрецию инсулина. Стимулирует транскрипцию гена инсулина матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК). Ингибирует секрецию глюкагона. Ингибирует секрецию соматостатина. Регулирует экспрессию и активность АТФ-зависимых калиевых каналов β-клеток. Усиливает ответную реакцию β-клеток на глюкозу. Вызывает неогенез и пролиферацию β-клеток

https://t.me/medicina_free

Желудочно-кишечная система	Ингибирует опустошение желудка. Ингибирует кислотную секрецию желудка
Сердечно-сосудистая система	Усиливает скорость сердечных сокращений
Центральная нервная система (ЦНС)	Подавляет поступление пищи и воды. Стимулирует секрецию рилизинг-гормона-ЛГ из гипоталамуса. Стимулирует секрецию ТТГ, ЛГ, кортикостероидов
Мышцы, жировая ткань и печень	Усиливает инсулин-стимулированный метаболизм глюкозы в адипоцитах. Стимулирует включение глюкозы в гликоген, в гепатоциты и скелетные мышцы. Является посредником в обеспечении гепатопортальной чувствительности к глюкозе
Щитовидная железа, легкие, почки	Стимулирует выделение кальцитонина из щитовидной железы. Усиливает мукозную секрецию и релаксацию легочных мышц. Способствует диурезу и экскреции натрия в почках

После высвобождения ГПП-1 (7-36) и ГИП (1-42) быстро метаболизируются ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП), который располагается на мембранах щеточной каемки кишечного и почечного эпителия, на поверхности капилляров и присутствует в кровотоке в растворимой форме. ДПП-4 осуществляет отщепление двух аминокислот от интактного пептида, в результате чего образуются два укороченных пептида ГПП-1 (9-36) и ГИП (3-42), которые выводятся из организма главным образом почками. Период полувыведения инкретинов из плазмы короткий (приблизительно 2 мин для интактного ГПП-1 и до 5 мин - для ГИП). После быстрой деградации метаболиты ГПП-1 и ГИП выводятся из организма через почки (рис. 4.4).

Наибольше клиническое значение нашли эффекты ГПП-1. Для воспроизведения его действия ГПП-1 было предложено два пути.

• Синтез препарата, способного воздействовать на рецепторы ГПП-1 в организме человека и воспроизводить все его эффекты. При этом желательно создать молекулу, устойчивую к действию фермента ДПП-4. Такие препараты были созданы и получили название **аГПП-1.**

• Пролонгация действия эндогенного ГПП-1 путем создания препаратов, ингибирующих активность фермента ДПП-4. Эти препараты называются **иДПП-4.**

Обе группы препаратов вошли в широкую клиническую практику около 10 лет назад.

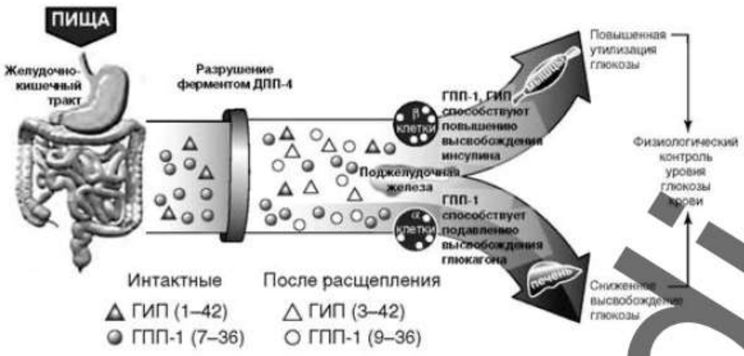


Рис. 4.4. Метаболизм инкретинов (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид-1 и глюкагоноподобный пептид) и контроль уровня глюкозы

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

У здоровых людей «инкретиновый эффект» составляет от 20 до 60% постпран-диальной секреции инсулина. В то же время у больных СД 2-го типа он может быть существенно ослаблен, у таких пациентов инсулиновый ответ после перорального назначения декстрозы (глюкозы•) снижен и отсрочен во времени. Наиболее важным и хорошо изученным представителем инкретинов является ГПП-1.

ГПП-1 является посттрансляционным продуктом гена проглюкагона, членом суперсемейства глюкагона, в которое входят такие пептидные гормоны, как глю-кагон, ГПП-1, ГПП-2, желудочный ингибирующий пептид и экзендин-4.

В настоящее время в клинической практике для лечения СД 2-го типа используются агонисты рецепторов ГПП-1. В начале 90-х гг. прошлого столетия исследователи обнаружили, что действие эксендина-4 - пептида, выделенного из слюнных желез ящерицы *Gilamonster,* - очень похоже на действие ГПП-1, вырабатываемого эндокринными клетками пищеварительного тракта человеческого организма. Но в сравнении с ГПП-1 эксендин-4 обладает существенно большей продолжительностью действия. Это открытие послужило основой для создания синтетического аналога эксендина-4 для лечения больных СД 2-го типа, названного **эксенатид.** В дальнейшем был создан аналог человеческого ГПП-1 - **лираглу-тид.** Он гомологичен нативному ГПП-1 на 97%. Третьим препаратом, зарегистрированным в России, является **ликсисенатид.** Все три препарата предназначены для ежедневного применения. В мире зарегистрированы препараты этой группы пролонгированного действия - **албиглутид**ᴾ и **дулаглутид**ᴾ, которые вводятся 1 раз в неделю.

Терапия агонистами рецепторов ГПП-1 является патогенетической, так как направлена на восстановление естественных физиологических механизмов регуляции уровня глюкозы. В ряде исследований было показано, что агонист рецепторов ГПП-1 вызывал снижение уровня глюкагона в циркуляции крови, увеличение массы β-клеток поджелудочной железы, улучшение секреции инсулина, уменьшение аппетита наряду с достижением хорошего гликемического контроля.

Относительно неудобным можно считать подкожный путь введении препаратов. Препарат применяется в фиксированных дозах, не требует сложного

режима титрования и специального обучения пациентов, что особенно актуально для пожилых пациентов с СД 2-го типа.

https://t.me/medicina_free

Важным преимуществом препаратов является то, что благодаря физиологическому механизму регуляции секреции инсулина он сам по себе не вызывает гипогликемии, она возможна только при сочетанном применении с другими саха-роснижающими препаратами.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Препараты, относящиеся к группе агонистов рецепторов ГПП-1, представляют собой генно-инженерные пептиды, гомологичные ГПП-1 человека и обладающие всем спектром действия, характерным для этого гормона ЖКТ:

• глюкозозависимой стимуляцией секреции инсулина;

• глюкозозависимым снижением секреции глюкагона и уменьшение;

• продукцией глюкозы печенью;

• замедлением опорожнения желудка;

• снижением аппетита, уменьшением потребления пищи и снижением массы тела; потеря массы тела происходит в основном за счет висцерального жира;

• благоприятными сердечно-сосудистыми эффектами: увеличением сердечного выброса, улучшением коронарного кровотока, снижение АД.

Глюкозозависимый механизм действия аГПП-1 позволяет контролировать уровень гликемии (как натощак, так и постпрандиальный) без риска развития гипогликемических состояний, поскольку при снижении гликемии до уровня 4,5 ммоль/л прекращается инсулин-стимулирующее и глюкагон-подавляющее действие препарата из группы аГПП-1.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что лечение аГПП-1 приводит к сохранению массы β-клеток за счет их неогенеза из клеток протоков поджелудочной железы.

ПОКАЗАНИЯ

СД 2-го типа в качестве монотерапии или дополнительной терапии к метфор-мину, ПСМ, тиазолидиндионам, комбинации метформина и ПСМ или метформи-на и тиазолидиндионов, а также в комбинации с базальным инсулином в случае недостижения адекватного гликемического контроля.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, СД 1-го типа, ДКА, тяжелая ХБП (СКФ менее 30 мл/мин, 1,73 м²), тяжелые заболеваний ЖКТ с сопутствующим гастропарезом, беременность, период лактации, возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Достаточно частым побочным эффектом применения являются желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита), гипогликемия (в комбинации с ПСМ). Иногда возникают ощущение дрожи, головокружение, головная боль, слабость, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипергидроз, кожная реакция в месте инъекции, абдоминальная боль, вздутие живота, отрыжка, запор, нарушение вкусовых ощущений, метеоризм. Крайне редко бывают анафилактические реакции.

На фоне терапии возможно появление антител к эксенатиду, что, однако, не влияет на частоту и тип регистрируемых побочных эффектов. Образование антител к лираглутиду очень мало.

Сообщалось о нескольких случаях повышения времени свертывания крови, иногда сопровождавшегося кровотечениями, при одновременном применении с варфарином.

Связь с развитием панкреатита на сегодняшний день не является доказанной. Более подробная характеристика зарегистрированных в РФ агонистов ГПП-1 представлена ниже.

ЭКСЕНАТИД

Представляет собой синтетический аналог эксендина-4. **Фармакокинетика**

Быстро всасывается после подкожного введения, время достижения максимальной концентрации - 2,1 ч, максимальной концентрации - 211 пг/мл, системной экспозиции - 1036 пг×ч/мл после подкожного введения 10 мкг. Измеряемые концентрации эксенатида определяются приблизительно в течение 10 ч после введения. Системная экспозиция возрастает пропорционально увеличению дозы с 5 до 10 мкг, при этом пропорционального возрастания максимальной концентрации не наблюдается. Сходная экспозиция наблюдается при подкожном введении эксенатида в область живота, бедра или предплечья. Объем распределения 28,3 л.

Выводится преимущественно за счет клубочковой фильтрации с последующим протеолитическим распадом. Клиренс 9,1 л/ч, период полувыведения 2,4 ч, вне зависимости от дозы.

Форма выпуска и режим дозирования

Эксенатид выпускается в виде раствора для подкожного введения, упакованного в предварительно заполненную шприц-ручку. Препарат выпускается в двух дозировках (5 и 10 мкг), поэтому предлагаются 2 разные шприц-ручки, на которых указаны соответствующие концентрации эксенатида. Путь введения - подкожно в область бедра, живота или предплечья. Начальная доза 5 мкг 2 раза в сутки в любое время в пределах 1 ч перед утренним и вечерним приемом пищи. Не следует назначать препарат после приема пищи. В случае пропуска инъекции препарата лечение продолжают без изменения дозы. Через 1 мес после начала лечения дозу препарата можно увеличить до 10 мкг 2 раза в сутки. При одновременном применении с метформином, тиазолидиндионом или с комбинацией этих двух препаратов их исходная доза не изменяется. В случае комбинации с ПСМ может потребоваться снижение дозы последнего для снижения риска гипогликемии.

Взаимодействия

При применении пероральных ЛС, требующих быстрого всасывания в ЖКТ, необходимо учитывать, что препарат может замедлять опорожнение желудка. Препараты, действие которых зависит от их пороговой концентрации (в т.ч. антибиотики),

https://t.me/medicina_free

рекомендуется применять не менее чем за 1 ч до введения эксена-тида; если эти препараты необходимо принимать с пищей, следует принимать их во время тех приемов пищи, когда эксенатид не вводится.

Повышает максимальную концентрацию дигоксина на 17%, время достижения максимальной концентрации на 2,5 ч, при этом системная экспозиция не изменяется.

Снижает системную экспозицию и максимальную концентрацию ловастатина приблизительно на 40 и 28% соответственно, увеличивает время достижения максимальной концентрации на 4 ч.

Увеличивает TC_{max} лизиноприла на 2 ч (при этом не наблюдалось изменений показателей среднесуточного систолического и диастолического АД).

При введении варфарина через 30 мин после эксенатида время достижения максимальной концентрации варфарина увеличивалось примерно на 2 ч, однако клинически значимого влияния на максимальную концентрацию или системную экспозицию не наблюдалось.

Новая форма эксенатида - эксенатид-LAR^{р}

Разработана и зарегистрирована (не в России) пролонгированная форма эксе-натида под названием «эксенатид-LAR^{р}», который вводится 1 раз в неделю. Эксенатид-LAR^{р} может обладать более выраженным сахароснижающим действием по сравнению с обычным эксенатидом.

ЛИРАГЛУТИД

Лираглутид представляет собой первый препарат из группы аналогов человеческого ГПП-1. Он синтезирован генно-инженерным способом в результате модификации нативного ГПП-1 путем замены одной аминокислоты (аргинин на лизин) в позиции 34 и добавлению к лизину в 26-й позиции пальмитиновой кислоты (С16).

В результате аминокислотный состав лираглутида на 97% гомологичен человеческому ГПП-1, тогда как эксенатид имеет гомологичность только на 53%. Более того, такая модификация обеспечила резистентность лираглутида к расщеплению под действием фермента ДПП-4, а также его способность связываться с альбумином плазмы и образовывать мицелоподобные агрегаты в подкожно-жировой клетчатке.

Фармакокинетика

Всасывание лираглутида после подкожного введения происходит медленно, максимальное время в плазме составляет 8-12 ч после введения дозы препарата. Лираглутид в значительной степени связывается с белками плазмы крови (>98%). Лираглутид метаболизируется с образованием двух метаболитов, которые затем метаболизируются эндогенно, подобно крупным белкам, без привлечения какого-либо специфического органа в качестве пути выведения. Метаболиты лираглутида лишь в незначительном количестве (6 и 5% соответственно) выводятся почками или через кишечник. Период его полувыведения составляет 10-14 ч, что обеспечивает его стабильную концентрацию при однократном введении в сутки уже после трех последовательных инъекций.

Пол, возраст, ИМТ не оказывают клинически значимого эффекта на фармако-кинетические свойства лираглутида.

Форма выпуска и режим дозирования

Лираглутид выпускается в виде раствора для подкожного введения, в предварительно заполненной шприц-ручке. Каждая ручка может быть предназначена для введения 15 доз по 1,2 мг или 10 доз по 1,8 мг, а также имеется возможность вводить 0,6 мг в начале лечения. Ручка должна храниться в холодильнике (2-8 °С); после первого использования она может в течение месяца находиться при комнатной температуре (ниже 25 °С); ручку нельзя замораживать.

Лираглутид назначается один раз в сутки подкожно в область живота, бедра или плеча в любое время дня. Начальная доза лираглутида составляет 0,6 мг/ сут в течение недели для оптимальной переносимости препарата. Со второй недели дозу необходимо увеличить до 1,2 мг/сут. У некоторых пациентов может возникнуть необходимость в применении максимальной дозы 1,8 мг, в случае отсутствия достижения целей гликемического контроля при использовании дозы

1,2 мг. Благодаря глюкозозависимому действию лираглутида для подбора его дозы не требуется частого мониторинга уровня гликемии. Такой самоконтроль гликемии может понадобиться при назначении лираглутида в комбинации с ПСМ.

Взаимодействия

Лираглутид показал очень низкую способность к фармакокинетическому взаимодействию с ЛС, обусловленному метаболизмом в системе цитохрома Р450 (CYP), а также связыванием с белками плазмы. Небольшая задержка в опорожнении желудка при применении лираглутида может оказывать влияние на всасывание сопутствующих пероральных ЛС. Исследования лекарственного взаимодействия не показали какого-либо клинически значимого замедления всасывания этих препаратов. У нескольких пациентов, получавших лечение лираглутидом, отмечалось минимум по одному эпизоду острой диареи. Диарея может оказывать влияние на всасывание пероральных ЛС, которые используются одновременно с лираглутидом. Вещества, добавленные к лираглутиду, могут вызвать его деградацию, поэтому препарат нельзя смешивать с другими ЛС, в том числе с инфузи-онными растворами.

Новая форма лираглутида

Столь высокая эффективность лираглутида в отношении снижения массы тела позволила зарегистрировать (не в России) лираглутид в дозе 3 мг для лечения ожирения.

ЛИКСИСЕНАТИД

Фармакокинетика

После подкожного введения ликсисенатида скорость его абсорбции является высокой и не зависит от введенной дозы. Медиана времени достижения максимальной концентрации ликсисенатида в крови составляет 1-3,5 ч. Ликсисенатид имеет умеренную степень связи с белками крови у человека (55%). Независимо от вводимой дозы объем распределения после подкожного введения ликсисена-тида составляет 90-140 л после однократного введения и 90-120 л при повторном введении. Ликсисенатид выводится с помощью гломерулярной фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией и метаболической деградацией, приводящей к образованию более мелких пептидов и аминокислот, которые повторно вовлекаются в белковый обмен.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

После повторного введения среднее значение периода полувыведения обычно находилось в диапазоне 1,5-4,5 ч, среднее значение клиренса находилось в диапазоне 20-67 л/ч.

Форма выпуска и режим дозирования

Раствор для подкожного введения 0,05 мг/мл (10 мкг/доза) и 0,1 мг/мл (20 мкг/доза), по 3 мл препарата в предварительно заполненной шприц-ручке.

Препарат вводится 1 раз в сутки в пределах 1 ч до первого в течение дня приема пищи или в пределах 1 ч до вечернего приема пищи. В случае пропуска введения очередной дозы ее следует ввести в пределах 1 ч до следующего приема пищи. Ликсисенатид вводится подкожно в область бедра, брюшной стенки или плеча. Начальная доза составляет 10 мкг 1 раз в сутки в течение 14 дней. Затем доза препарата должна быть увеличена до 20 мкг 1 раз в сутки. Эта доза является поддерживающей. Когда препарат добавляется к уже проводимой терапии метфор-мином, прием метформина может быть продолжен без изменения его дозы. Когда препарат добавляется к уже проводимой терапии ПСМ или базальным инсулином, для уменьшения риска развития гипогликемии можно рассмотреть вопрос о снижении дозы ПСМ или инсулина. Применение ликсисенатида не требует специального мониторинга концентрации глюкозы в крови. Однако при применении его в комбинации с ПСМ или базальным инсулином может потребоваться дополнительный самоконтроль гликемии.

До использования шприц-ручка должна храниться в холодильнике при температуре 2-8 °С. После первого использования шприц-ручка может храниться при температуре не выше 30 °С не более 14 дней. После каждого использования шприц-ручку следует закрывать колпачком для того, чтобы защитить ее от воздействия света. Шприц-ручку не следует хранить с присоединенной иглой.

Взаимодействия

Ликсисенатид является пептидом и не метаболизируется с помощью изофер-ментов цитохрома P450. В *in vitro*-исследованиях, проведенных у человека, ликси-сенатид не нарушал активности протестированных изоферментов цитохрома P450 или транспортеров. Задержка опорожнения желудка при применении ликсисена-тида может повлиять на скорость абсорбции ЛС, принимаемых внутрь. Для принимаемых внутрь ЛС, эффективность которых особенно зависит от пороговых концентраций, пациентам следует рекомендовать принимать эти ЛС как минимум за 1 ч до или спустя 11 ч после инъекции ликсисенатида.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

На сегодняшний день зарегистрированы на территории РФ и внедрены в клиническую практику несколько иДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин.

Препараты предназначены для перорального применения однократно или два раза в сутки.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

иДПП-4 ингибируют активность фермента ДПП-4 на поверхности эндотели-альных клеток капилляров слизистой кишечника, вследствие чего эндогенные гормоны-инкретины (ГПП-1 и ГИП) не разрушаются и сохраняют свою активность в течение 12-24 ч. Их концентрация возрастает приблизительно в 2-3 раза, особенно после пищевой нагрузки, т.е. восстанавливается физиологическая или чуть выше физиологической концентрация инкретинов, в частности ГПП-1. Далее наблюдаются все основные эффекты, которые свойственны ГПП-1:

- глюкозозависимое повышение секреции инсулина;
- глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью.

В отличие от аГПП-1, не вызывают замедления опорожнения желудка и оказывают нейтральное влияние на массу тела. Есть экспериментальные данные об увеличении массы β-клеток на фоне лечения иДПП-4.

ПОКАЗАНИЯ

СД 2-го типа в качестве монотерапии или дополнительной терапии к метфор-мину, ПСМ, тиазолидиндионам, комбинации метформина и ПСМ или метфор-мина и тиазолидиндиона, а также в комбинации с базальным инсулином в случае недостижения адекватного гликемического контроля.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, СД 1-го типа, ДКА, беременность, период лактации, возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). иДПП-4 разрешены к применению на на всех стадиях ХБП, включая терминальную, с соответ-

ствующим снижением дозы (линаглиптин без снижения дозы). С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина). Коррекция дозы у пожилых лиц не требуется, за исключением случаев, сочетающихся со снижением СКФ. Достаточных данных о применении препарата у лиц моложе 18 лет и в педиатрической практике нет. Поэтому у данной категории использование препарата пока не рекомендуется.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В большинстве исследований иДПП-4 имели профиль переносимости, сходный с плацебо. Наиболее частыми побочными явлениями при длительном применении препарата являлись инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, диарея. Прибавка массы тела не отмечается. Следует еще раз подчеркнуть, что в большинстве исследований частота развития гипогликемий при лечении иДПП-4 была сходна с плацебо, что объясняется глюкозозависимым действием инкретинов. Гипогликемии главным образом были зафиксированы при совместном применении с ПСМ, что диктует необходимость уменьшения их дозы при комбинации с иДПП-4.
Имелись отдельные сообщения о случаях развития острых панкреатитов, возможно связанных с приемом иДПП-4. Но в большинстве случаев развитие панкреатита ассоциировалось с наличием диабета, ожирения, высокого уровня холестерина и триглицеридов.

ФОРМА ВЫПУСКА И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ Ситаглиптин

Ситаглиптин является высокоселективным иДПП-4 и был первым одобренным к применению препаратом из группы иДПП-4.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Препарат выпускается в таблетированной форме и зарегистрирован в дозах 25, 50 и 100 мг. Обычно рекомендуется прием препарата в дозе 100 мг/сут однократно внутрь, независимо от времени суток и приема пищи. При почечной недостаточности доза ситаглиптина может быть снижена вплоть до 25 мг 1 раз в сутки.

Имеются фиксированные комбинации ситаглиптина с метформином. Сочетание метформина и ситаглиптина позволяет предполагать воздействие на все основные патогенетические механизмы СД 2-го типа: инсулинорезистентность, повышенную продукцию глюкозы печенью и нарушенный ответ β-клеток поджелудочной железы.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы комбинированные препараты, содержащие 50 мг ситаглиптина и разные дозировки метформина: 500 мг, или 850 мг, или 1000 мг. Этот комбинированный препарат чаще назначается дважды в день. Комбинация ситаглиптина с метформином обеспечивает удобство применения терапии и повышает комплаентность пациентов.

Вилдаглиптин

Вторым препаратом из группы иДПП-4, появившимся на российском рынке, стал вилдаглиптин.

Вилдаглиптин выпускается в таблетированной форме по 50 мг. Рекомендуемая доза препарата составляет 50 мг 1 или 2 раза в сутки. Вилдаглиптин принимают внутрь независимо от приема пищи. Дозу 50 мг/сут следует назначать в один прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза в сутки утром и вечером.
Имеются фиксированные комбинации вилдаглиптина с метформином. В их состав входят вилдаглиптин в дозе 50 мг и метформин в дозах 500 мг, или 850 мг, или 1000 мг. Этот комбинированный препарат чаще назначается дважды в день.

Саксаглиптин

Препарат выпускается в дозах 5 и 2,5 мг. Назначается один раз в день, чаще всего в дозе 5 мг.

Имеются фиксированные комбинации вилдаглиптина с метформином. В их состав входят саксаглиптин в дозе 2,5 или 5 мг и метформин пролонгированного действия в дозах 500 или 1000 мг. Этот комбинированный препарат чаще назначается один раз в день.

Линаглиптин

Препарат выпускается в дозе 5 мг, назначается в этой дозе один раз в день. Таким образом, не требуется титрация дозы, а также коррекция дозы на любой стадии ХБП.

Алоглиптин

Препарат выпускается в дозах 12,5 и 25 мг. Назначается один раз в день чаще всего в дозе 25 мг.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

С 2012 г. в мире и с 2014 г. в России существует новая группа ЛС для лечения СД 2-го типа с таким механизмом действия. В настоящее время в России зарегистрировано три препарата этой группы: дапаглифлозин, эмпаглифлозин и ка наглифлозин.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

У здоровых людей в клубочках почек за сутки фильтруется примерно 180 г глюкозы, которая подвергается практически полной реабсорбции в проксимальных канальцах. 90% глюкозы реабсорбируются в начальной части проксимального канальца (S1-сегмент). Основным натрий-зависимым переносчиком глюкозы, ответственным за ее реабсорбцию в S1-сегменте, является белок - натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа, состоящий из 672 аминокислот и содержащий 14 мембраносвязывающих сегментов. Ингибирование натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа посредством не зависимого от инсулина механизма приводит к снижению реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах и увеличению ее экскреции с мочой с последующим снижением уровня глюкозы крови. Второй эффект - это снижение массы тела за счет потери достаточно большого количества энергетического субстрата, которым является глюкоза. Таким образом, эффект эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния β-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Дапаглифлозин обладает высокой (75%) биодоступностью при введении внутрь, быстро всасывается из ЖКТ, имеет линейную фармакокинетику и достаточно длительный период полувыведения (13,8±9,4 ч), позволяющий применять его один раз в сутки.

Эмпаглифлозин после приема внутрь быстро всасывался, максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме крови достигалась через 1,5 ч. Затем концентрация эмпаглифлозина в плазме снижалась в две фазы. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина. Объем распределения в период устойчивой концентрации в плазме крови составлял примерно 73,8 л. После перорального применения здоровыми добровольцами меченого эмпаглифлозина [^{14}C] связывание с белками плазмы составляло 86%. Основной путь метаболизма эмпаглифлозина у человека - глюкуронидация с уча-

стием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Системное влияние каждого метаболита невелико (менее 10% от общего влияния эмпаглифлозина). Период полувыведения составлял примерно 12,4 ч. В случае применения эмпаглифлозина один раз в день устойчивая концентрация в плазме крови достигалась после пятой дозы. После перорального применения меченого эмпаглифлозина [^{14}C] у здоровых добровольцев выводилось примерно 96% дозы (через кишечник 41% и почками 54%). Через кишечник большая часть меченого препарата выводилась в неизмененном виде. Почками в неизмененном виде выводилась только половина меченого препарата.

Канаглифлозин имеет сходные фармакокинетические свойства (биодоступность при приеме внутрь - 65%, период полувыведения - 10,6-13,1 ч, высокая степень связывания с белками плазмы, отсутствие выраженного метаболизма цитохромами Р450 в печени).

ПОКАЗАНИЯ

СД 2-го типа в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликеми-ческим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, СД 1-го типа, ДКА, редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция), почечная недостаточность (дапа-глифлозин при СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), эмпаглифлозин и канглифлозин[р] при СКФ <45 мл/мин/1,73 м² (в связи с неэффективностью), беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности), возраст старше 85 лет, применение в комбинации с аГПП-1 (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью следует применять ингибиторы натрий-глюкозного котран-спортера 2-го типа у пациентов с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе), при заболеваниях ЖКТ, приводящих к потере жидкости, в возрасте старше 75 лет, при инфекциях мочеполовой системы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа являются инфекции мочевыводящих путей и грибковое поражение гениталий (вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланопостит), а также гиповолемия (которая выражалась снижением АД, ортостатической артериальной гипотензией, дегидратацией, обмороком), учащенное мочеиспускание. Частота развития гипогликемий при лечении ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в качестве монотерапии была сходна с плацебо, что объясняется инсулиннезависимым механизмом действия. Гипогликемии главным образом были зафиксированы при совместном применении с ПСМ и инсулином.

ФОРМА ВЫПУСКА И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ Дапаглифлозин

Препарат выпускается в таблетках в дозе 10 мг. Рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг 1 раз в сутки. При нарушениях функции печени легкой или средней степени тяжести нет необходимости корректировать дозу препара-

та. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг.

Эмпаглифлозин

Препарат выпускается в таблетках в дозах 10 и 25 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день, внутрь. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день.

Канаглифлозин

Препарат выпускается в таблетках в дозах 100 и 300 мг.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Дапаглифлозин может усиливать диуретический эффект тиазидных и «петлевых» диуретиков и повышать риск развития обезвоживания и артериальной гипотензии.

Метаболизм дапаглифлозина в основном осуществляется посредством глюку-ронидной конъюгации под действием UGT1A9. Дапаглифлозин не ингибирует изо-

ферменты системы цитохрома P450CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. В связи с этим не ожидается влияния дапаглифлозина на метаболический клиренс сопутствующих препаратов, которые метаболизируются под действием этих изоферментов. После совместного применения дапаглифлозина и рифампицина, индуктора различных активных транспортеров и ферментов, метаболизирующих ЛС, отмечено снижение системной экспозиции дапаглифло-зина на 22%, при отсутствии клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Клинически значимого влияния при применении с другими индукторами (например, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом) не ожидается.
После совместного применения дапаглифлозина и мефенамовой кислоты (ингибитора UGT1A9) отмечено увеличение на 55% системной экспозиции дапаглифлозина, но без клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Дапаглифлозин не влиял на фармакокинетику метформина, пиоглитазона, ситаглиптина, глимепирида, гидрохлоротиазида, буметанида, вал-сартана, дигоксина (субстрат гликопротеина P), или варфарина (S-варфарин, субстрат изофермента CYP2C9), или на антикоагуляционный эффект, оцениваемый по международному нормализованному отношению. Применение однократной дозы дапаглифлозина 20 мг и симвастатина (субстрата изофермента CYP3A4) приводило к повышению на 19% системной экспозиции симвастатина и на 31% системной экспозиции симвастатиновой кислоты, но это повышение не считается клинически значимым.

Эмпаглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450. Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1. Лекарственные взаимодействия эмпаглифлозина и ЛС, являющихся субстратами изоферментов CYP450 и UGT1A1, считаются маловероятными.

Эмпаглифлозин является субстратом для гликопротеина P и белка, определяющего резистентность рака молочной железы (BCRP), но в терапевтических дозах не ингибирует эти белки. На основании данных, полученных в исследованиях *in vitro,* считается,

что способность эмпаглифлозина вступать во взаимодействия с препаратами, которые являются субстратами для гликопротеина P, маловероятна. Эмпаглифлозин является субстратом для органических анионных переносчиков: OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, но не является субстратом для органических анионных переносчиков - 1 (OAT1) и органических катионных переносчиков-2 (OCT2). Однако лекарственные взаимодействия эмпаглифлозина с препаратами, являющимися субстратами для вышеописанных белков-переносчиков, считаются маловероятными.
Фармакокинетика эмпаглифлозина не изменяется в случае его совместного применения с метформином, глимепиридом, пиоглитазоном, ситаглиптином, линаглиптином, варфарином, верапамилом, рамиприлом, симвастатином, тора-семидом и гидрохлоротиазидом. При совместном применении эмпаглифлозина с гемфиброзилом, рифампицином и пробенецидом отмечалось увеличение значения системной экспозиции эмпаглифлозина на 59, 35 и 53% соответственно, однако данные изменения не считались клинически значимыми.

Аналоги амилина

В России не зарегистрированы.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Прамлинтид[р] - синтетический аналог человеческого амилина (островковый амилоидный полипептид). Он замедляет опорожнение желудка, подавляет секрецию глюкагона и снижает аппетит.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Прамлинтид[р] при подкожном введении быстро всасывается. Максимальную концентрацию в плазме крови препарат достигает примерно через 20 мин, период полувыведения прамлинтида[р] 48 мин, длительность действия примерно 150 мин.
Прамлинтид[р] выводится почками. Для введения рекомендуют использовать область живота и бедер, меньше подходит область плеча.

ПОКАЗАНИЯ

Прамлинтид[р] показан в качестве дополнительной терапии больным СД 1-го и 2-го типа с постпрандиальной гипергликемией и/или увеличением массы тела на фоне инсулинотерапии.

При СД 1-го типа стартовая доза 15 мкг подкожно 3 раза в сутки непосредственно перед основными приемами пищи (т.е. перед приемом пищи, содержащей минимум 250 ккал или 30 г углеводов), дозу увеличивают на 15 мкг каждые 3 суток до 30-60 мкг.

При СД 2-го типа стартовая доза 60 мкг подкожно 3 раза в сутки непосредственно перед основными приемами пищи, через 3-7 сут при хорошей переносимости (т.е. при отсутствии тошноты) дозу увеличивают до 120 мкг 3 раза в сутки.
После назначения прамлинтида[р] во избежание гипогликемии дозу ИКД или ИУКД, как правило, снижают на 50%.
Прамлинтид[р] следует вводить с помощью отдельного шприца, его не рекомендуют смешивать с инсулином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Прамлинтид[р] противопоказан при наличии к нему гиперчувствительности, установленном гастропарезе, нарушении распознавания гипогликемии.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

К характерным побочным эффектам прамлинтида[р] относят гипогликемию и реакции со стороны ЖКТ (тошноту, рвоту, потерю аппетита). Также у некоторых

пациентов возникают головная боль, усталость, головокружение, фарингит, боли в суставах, кашель, реакции на месте инъекции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Прамлинтид[р] не следует назначать совместно с ингибиторами α-глюкозидаз и препаратами, влияющими на моторику ЖКТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 160 с.

2. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Сахарный диабет. - 2010. -№ 5. - С. 1-8.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. - Вып. 7. - М., 2015. - 112 с.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахаро-снижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. -

2011. - № 4. - С. 6-17.

5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) //

Сахарный диабет. - 2015. - №1. - С. 4-22.

6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при СД 2-го типа (клинические рекомендации) // Сахарный диабет. - 2010. - № 5. - С. 9-16.

7. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М.: Медицинское информационное агентство, 2011.

8. Смирнова О.М., Никонова Т.В. Лечение сахарного диабета 1-го типа / Под ред.

И.И. Дедова. - М., 2003. - 75 с.

9. AACE comprehensive diabetes management algorithm // Endocrine practice. - 2013. - Vol. 19. - N 2. - P. 327-336.

10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2015 // Diabetes Care. - 2015. - Vol. 38 (suppl. 1). - P. 1-93.

11. Buse J.B., Polonsky K.S., Burant C.F. Type 2 Diabetes Mellitus. // Williams Textbook of Endocrinology / H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen (Eds). -

Saunders, 2008. - 11th ed. - 1936 p.

12. Davis S.N. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. - 11th ed. - Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics. - McGraw-Hill Professional, 2005. - 1984 p.

13. DeWitt D. E., Hirsch I.B. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review // JAMA. - 2003. - Vol. 289. - P. 2254-2264.

14. Eisenbarth G.S., Polonsky K.S., Buse J.B. Type 1 Diabetes Mellitus // Williams Textbook of Endocrinology / H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen

(Eds). - Saunders, 2008. - 11th ed. - 1936 p.

15. Gardner D.G., Shoback D.M. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. - 8th ed. - McGraw-Hill Medical, 2007. - 960 p.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

16. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 diabetes. - Brussels: International Diabetes Federation, 2012.

17. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. - 2015. - Vol. 38. - P. 140-149. doi: 10.2337/dc14-2441.

18. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) //

Diabetes Care. - 2012. - Vol. 35 (6). - P. 1364-79.

19. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium // Pediatric Diabetes. - 2014. - Vol. 15 (suppl. 20). - P. 1-290.

20. Kahn C.R., Weir G.C., King G.L. et al. Joslin?s Diabetes Mellitus. - 14th ed. - Lippincott Williams & Wilkins, 2004. - 1224 p.

21. Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology. - 10th ed. - McGraw-Hill Medical, 2006. - 1179 p.

22. Mooradian A.D., Bernbaum M., Albert S.G. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy // Ann. Intern. Med. - 2006. - Vol. 145. - P. 125-134.

23. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R. A. et al. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance: Implications for care // Diabetes Care. - 2007. - Vol. 30. - P. 753-759.

24. Nesto R.W., Bell D., Bonow R.O., Fonseca V. et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure // A Consensus Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation. - 2003. - Vol. 108. - P. 2941-2948.

25. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A. et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // Arch.

Intern. Med. - 2003. - Vol. 163. - P. 2594-2602.

26. Watkins P.J. ABC of diabetes. - 5th ed. - BMJ Books, 2003.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ

ЖЕЛЕЗЫ

Мануйлова Ю.А., Колода Д.Е.

Антитиреоидные средства

Антитиреоидные средства, или тиреостатики, - группа ЛС, которые применяются для угнетения синтеза тиреоидных гормонов (T_4 и T_3) при синдроме эндогенного тиреотоксикоза (прежде всего для лечения диффузного токсического зоба). В разных странах частота использования тиреостатиков неодинакова. Например, в США предпочитают РЙТ, закономерный ее итог - развитие постлучевого гипотиреоза, который впоследствии без особых усилий корректируется назначением заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы (обычно левотироксина натрия). В России, как и в Европе, традиционно применяют тирео-статические ЛС из группы тионамидов, так как имеющийся в этих странах легкий дефицит йода повышает чувствительность к тиреостатикам. Другие антитиреоид-ные препараты (калия перхлорат, лития карбонат, калия йодид, натрия йодид) в настоящее время во всем мире для лечения тиреотоксикоза используют редко.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По механизму действия выделяют четыре группы антитиреоидных средств:

• нарушающие транспорт йода внутрь фолликулов (калия перхлорат);

• нарушающие синтез тиреоидных гормонов (тионамиды: тиамазол, карбима-зол[р], пропилтиоурацил);

• ингибирующие высвобождение тиреоидных гормонов (йодиды в фармакологических дозах, лития карбонат);

• разрушающие фолликулы щитовидной железы (радиоактивный йод). Тионамиды (производные тиомочевины) содержат тионамидную группу.

В настоящее время применяют только два препарата на основе имидазольного кольца - тиамазол[1] и карбимазол[р], а также пропилтиоурацил, имеющий пири-мидиновое кольцо. В организме человека карбимазол[р] полностью превращается в тиамазол.

[1] В США непатентованное название - метимазол[р].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Тионамиды обладают общей способностью блокировать тиреоидную перокси-дазу - ключевой фермент синтеза тиреоидных гормонов. Тиреоидная пероксидаза участвует во всех трех этапах синтеза: окислении поступающего в фолликул йода с образованием активных промежуточных соединений, йодировании остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина и соединении молекул йодотирозинов внутри тиреоглобулина с образованием T_4 и T_3. Под действием антитиреоидных ЛС деятельность тиреоидной пероксидазы нарушается, в результате снижается концентрация гормонов щитовидной железы в периферической крови. Из описания механизма действия становится понятно, что тиреостатики не способны инакти-вировать уже существующий в организме избыток тиреоидных гормонов, а также неэффективны при экзогенном тиреотоксикозе.

Помимо тиреостатического действия, эти ЛС оказывают иммуномодулирующее влияние на ткань щитовидной железы. При этом снижается экспрессия тирео-идных антигенов, уменьшается высвобождение простагландинов и цитокинов. Кроме того, тионамиды тормозят образование свободных радикалов кислорода в Т- и В-лимфоцитах и особенно в антиген-представляющих клетках. Тиамазол стимулирует экспрессию Fas-лиганда, тем самым запуская апоптоз Т-лимфоцитов, инфильтрирующих ткань щитовидной железы. В итоге под действием тиреостати-ков в периферической крови снижается концентрация антитиреоидных антител, а в ткани щитовидной железы уменьшается лимфоидная инфильтрация.

https://t.me/medicina_free

Пропилтиоурацил тормозит периферическую конверсию T_4 в биологически более активный T_3 за счет ингибирования дейодиназы 1-го типа в периферических тканях. В связи с этим большие дозы пропилтиоурацила позволяют быстро нормализовать состояние больного при тяжелом тиреотоксикозе (рис. 4.5, табл. 4.14).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Тионамиды хорошо и быстро всасываются из ЖКТ. Терапевтическая концентрация пропилтиоурацила в крови достигается уже через 20-30 мин после приема внутрь. Карбимазол^р и тиамазол обладают почти одинаковыми фармакокинетиче-скими свойствами. При попадании в щитовидную железу карбимазол^р полностью превращается в тиамазол за счет отщепления пропильной группы (15 мг карби-мазола^р соответствуют 10 мг тиамазола). Тиреостатики накапливаются в ткани щитовидной железы, где со временем их концентрация становится значительно выше, чем в плазме, в связи с этим их действие сохраняется некоторое время и после отмены. Тионамиды в основном метаболизируются в печени, где подвергаются глю-куронизации. Проникновение через плаценту и в грудное молоко в большей степени характерно для тиамазола, поэтому в I триместре беременности предпочтительнее назначение пропилтиоурацила, однако из-за его гепатотоксичности во II и III триместрах беременности рекомендован тиамазол (пропилтиоурацил во время лактации является препаратом второй линии) (табл. 4.15).

ПОКАЗАНИЯ

Антитиреоидные ЛС занимают одно из ведущих мест в лечении тиреотоксикоза различной этиологии, причем и тиамазол, и пропилтиоурацил применяются одинаково успешно, однако в настоящее время основным показанием для применения пропилтиоурацила остается I триместр беременности. Различия между ними только в относительной эффективной дозе: у тиамазола она в 10 раз меньше, чем у про-пилтиоурацила.

У пациентов с диффузным токсическим зобом, которым впервые поставлен этот диагноз, при отсутствии показаний к оперативному лечению или РИТ, консервативное лечение тиреостатиками - метод выбора (см. «Синдром тиреотоксикоза»).

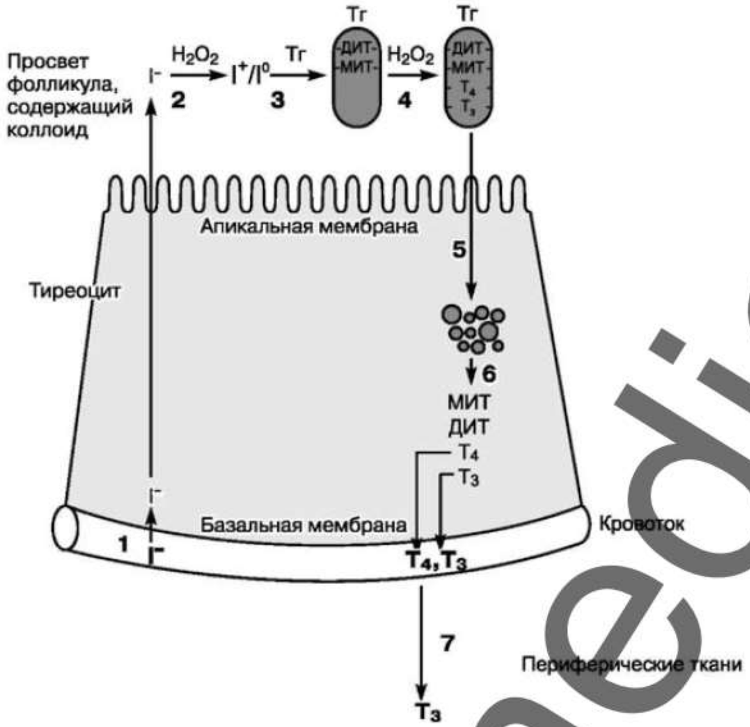


Рис. 4.5. Синтез тиреоидных гормонов и механизм действия антитиреоидных препаратов

Таблица 4.14. Синтез тиреоидных гормонов и механизм действия антитиреоидных препаратов

Этап	Основной фермент	Ингибиторы
1. Транспорт йодидов из внеклеточного пространства внутрь тиреоцита	Na^+-, I^--симпортер, связанный с Na^+-, K^+-зависимой АТФазой	Перхлорат (ClO_4^-), тио-цианат (SCN^-)
2. Окисление йодидов с образованием активных промежуточных соединений	Тиреоидная пероксидаза	Тионамиды
3. Йодирование остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина	Тиреоидная пероксидаза	Тионамиды, большие дозы йодидов
4. Конденсация (соединение) йодотиро-зинов внутри тиреоглобулина с образованием T_4 и T_3	Тиреоидная пероксидаза	Тионамиды
5. Эндоцитоз коллоида	Аденилатциклаза, связанная с рецептором ТТГ	Литий, большие дозы йодидов
6. Протеолиз тиреоглобулина	Протеазы	Большие дозы йодидов
7. Дейодирование T_4	5'-дейодиназа	Пропилтиоурацил, натрия йоподат, β-адреноблокаторы, глюкокортикоиды, амиодарон

Таблица 4.15. Некоторые фармакокинетические параметры антитиреоидных средств

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ЛС	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, ч	Путь элиминации	Трансплацентарный транспорт	Отношение концентраций грудное молоко/ плазма крови
Тиамазол	80-95	0	4-6	24 и более	Печеночный	Низкий	1
Пропилтиоурацил	80-95	75-80	1-2	12-24	Печеночный	Очень низкий	0,1

В литературе обсуждается вопрос о стартовой дозе тиреостатиков. Общепринято назначать относительно высокие дозы - 30-40 мг тиамазола. Некоторые тиреои-дологи рекомендуют вместо этого использовать более низкие дозы (для предотвращения побочных эффектов) - 15-20 мг тиамазола. Успешность использования режима малых доз подтверждена результатами Европейского многоцентрового исследования тиреостатической терапии *(European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment)*, завершенного в 1993 г.

В качестве поддерживающего лечения используют два режима: низкие дозы тиреостатиков (схема «блокируй») либо более высокие дозы в сочетании с приемом левотироксина натрия (схема «блокируй и замещай»). Критерием эффективности лечения является нормализация уровня свободного T_4, что происходит в среднем через 3-4 нед лечения, при этом уровень ТТГ еще длительное время может оставаться подавленным (до 6 мес).

При назначении тионамидов тиреостатический эффект развивается только спустя несколько недель, поэтому на первое время параллельно назначаются β-адреноблокаторы, которые быстро купируют тахикардию и вегетативную симптоматику. Примерно через 2-4 нед дозу β-адреноблокаторов начинают постепенно снижать, иногда до полной отмены.

Длительность лечения тиреостатиками должна быть не более 12-18 мес, поскольку дальнейший их прием не оказывает существенного влияния на прогноз заболевания. При наличии противопоказаний или развитии непереносимости тионамидов, а также в случае рецидива заболевания после проведенной тиреоста-тической терапии следует рассмотреть вопрос о радикальном лечении: оперативном или радиоактивным йодом. Однако перед операцией рекомендуется достичь эутиреоза с помощью тиреостатических ЛС.

У больных с декомпенсированной функциональной автономией щитовидной железы тиреостатики показаны только в качестве подготовки к операции.

Тиреостатики могут использоваться для паллиативного лечения эндогенного тиреотоксикоза (диффузного токсического зоба, функциональной автономии), если пациент по тем или иным причинам отказывается от операции или РЙТ.

При развитии у пациента тиреотоксического криза лечение проводят большими дозами тиреостатиков, причем таблетированные препараты можно измельчить и вводить через назогастральный зонд, так как в настоящее время нет ЛС из группы тионамидов для внутривенного введения. Предпочтение отдается пропилтио-урацилу в связи с его дополнительной способностью блокировать периферическую конверсию T_4 в T_3.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказанием к назначению тиреостатиков из группы тионамидов является повышенная чувствительность к ним. Следует подчеркнуть, что беременность и грудное вскармливание не являются абсолютным противопоказанием к использованию тионамидов. Тионамиды по риску применения во время беременности относятся к классу D, поэтому у беременных и кормящих женщин они могут использоваться под строгим наблюдением врача в качестве альтернативы оперативному лечению. Однако беременность является абсолютным противопоказанием для использования схемы «блокируй и замещай», так как левотироксин натрия не проникает, а тиреостатики легко проходят через плаценту и могут вызвать тяжелый гипотиреоз у плода. Перед назначением антитиреоидных ЛС беременным необходимо провести дифференциальную диагностику между диффузным токсическим зобом и транзиторным тиреотоксикозом беременных. Последний возникает в ответ на стимуляцию щитовидной железы ХГЧ и не требует лечения.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Наиболее грозным осложнением применения тионамидов является агрануло-цитоз. В настоящее время не рекомендуется постоянное мониторирование уровня лейкоцитов, а предлагается лишь обязательно информировать больного о том, что при повышении температуры, появлении болей в горле или диспепсических явлений он должен обратиться к врачу. В этой ситуации следует срочно определить количество лейкоцитов, при показателе менее 3×10^9/л лечение тиреоста-тиками должно быть прервано, необходимо назначить стимуляторы лейкопоэза (ленограстим, филграстим). Наиболее часто агранулоцитоз развивается у лиц старше 40 лет, принимающих более 40 мг тиамазола в сутки.

Применение тионамидов сопряжено с возможностью развития тромбоцитопении и повышения риска спонтанных кровотечений, поэтому необходимо контролировать протромбиновое время, особенно перед хирургическими манипуляциями.

Возникающие в процессе лечения кожные высыпания различного генеза не следует автоматически считать аллергической реакцией на ЛС. Ее можно подтвердить лишь с помощью кожной пробы.

При лечении высокими дозами тиреостатиков без заместительной терапии левотироксином натрия на фоне развития гипотиреоза может сформироваться зоб («зобогенный» эффект тиреостатиков) за счет гиперстимуляции ТТГ щитовидной железы.

Как правило, при использовании малых доз ЛС опасные осложнения почти не встречаются, низка и общая частота всех осложнений. Побочные эффекты тионамидов

• Опасные (менее 1% пациентов). ◊ Редкие:

- агранулоцитоз (0,4%). ◊ Очень редкие:

- васкулит, положительный на антинейтрофильные цитоплазматические

антитела; - холестатическая желтуха; - токсический гепатит; - апластическая анемия; - тромбоцитопения.

• Неопасные (1-5% пациентов). ◊ Частые:

https://t.me/medicina_free

- кожные проявления (сыпь, зуд).

◊ Менее частые:

- транзиторная гранулоцитопения; - лихорадка; - артралгии. ◊ Редкие:

- нарушения со стороны ЖКТ; - потеря вкуса.

При передозировке могут возникать тошнота, рвота, головная боль, лихорадка, артралгии, панцитопения, поражение печени, нейропатии, угнетение или возбуждение. В качестве лечения проводят промывание желудка, назначают активированный уголь и симптоматическую терапию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Тионамиды способны вступать в фармакодинамические и фармакокинетиче-ские взаимодействия со многими ЛС. Они могут усиливать действие антикоагулянтов, повышают риск развития побочных эффектов β-адреноблокаторов, сердечных гликозидов, нарушают выведение теофиллина.

Следует по возможности избегать одновременного назначения с ними ЛС, способных вызывать агранулоцитоз (НПВС, клозапин, сульфасалазин и др.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита. - М.: Издательский дом «Видар-М», 2005. - 240 с.

2. Basic and Clinical Pharmacology / B.G. Katzung (Ed.). - McGraw-Hill Medical,

2006. - 10th ed. - 1179 p.

3. Braverman L.E. Diseases of the thyroid. - Humana Press, 2002. - 2nd ed. - 400 p.

4. Davies T.F., Larsen P.R. Thyrotoxicosis // Williams Textbook of Endocrinology / H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen (Eds). - Saunders, 2008. - 11th ed. - P. 333-376.

5. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin.

Endocrinol. Metab. - 2012. - Vol. 97 (8). - P. 2543-2565.

6. Farwell A.P., Braverman L.E. Thyroid And Antithyroid Drugs / L. Brunton, J. Lazo, K. Parker (Eds). Goodman & Gilman?s The Pharmacologic Basis of Therapeutics. - McGraw- Hill Professional, 2005. - 11th ed. - 1984 p.

7. Gartner R., Haen E. Endokrinpharmakologie. Pharmakotherapie mit Hormonen / W. Forth, Ed. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Aufl. - München:

Urban & Fischer, 2001. - P. 671-737.

8. Greenspan?s Basic and Clinical Endocrinology / D.G. Gardner, D.M. Shoback (Eds). -

McGraw-Hill Medical, 2007. - 8th ed. - 960 p.

9. Reinwein D., Benker G., Lazarus J.H., Alexander W.D. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves? disease therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1993. - Vol. 76. - P. 1516-1521.

Препараты гормонов щитовидной железы

Впервые T_4 из гидролизата щитовидной железы выделил Э.К. Кендалл в 1915 г. Спустя 11 лет Харрингтон установил химическую структуру T_4, а в 1927 г. совместно с Баргером впервые синтезировал этот гормон. T_3 был получен Гроссом и Питт-Риверсом лишь в 1952 г.

В клинической практике в качестве источника тиреоидных гормонов длительное время использовали препараты щитовидной железы различных животных (обычно крупного рогатого скота). Однако подобные ЛС было трудно стандарти-

зировать, поэтому в настоящее время повсеместно используют тиреоидные гормоны, полученные синтетическим путем.

КЛАССИФИКАЦИЯ

• Препараты левотироксина.

• Препараты лиотиронина.

• Комбинированные препараты (левотироксин натрия + лиотиронин).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Тиреоидные гормоны действуют практически во всех тканях организма. Основные эффекты этих гормонов - регуляция энергетического, белкового, углеводного и жирового обмена, роста и развития организма в целом, влияние на сердечно-сосудистую, костно-мышечную системы и ЦНС.
Только T_3 (лиотиронин) - истинный гормон, только он способен оказывать действие на клеточном уровне. А T_4 [левотироксин натрия (L-тироксин*)] лишь прогормон, в периферических тканях он трансформируется в T_3. Клетки способны самостоятельно регулировать процесс конверсии T_4 в T_3, определяя количество активного гормона в своем окружении. Превращение T_4 в T_3 происходит за счет дейодирования наружного тирозильного кольца T_4 под действием особых ферментов дейодиназ.

Тиреоидные гормоны проникают внутрь клеток путем диффузии. Внутри клеток происходит связывание T_3 со специфическими ядерными рецепторами для тиреоидных гормонов (существуют подтипы α и β). Образующийся комплекс «гормон - рецептор» воздействует на определенные регуляторные участки дезок-сирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Данный процесс невозможен без участия особых белков-кофакторов. В итоге увеличивается транскрипционная активность РНК, активируется синтез белка и повышается внутриклеточный транспорт глюкозы и аминокислот. Как следствие, увеличивается потребление кислорода почти во всех тканях организма, повышается основной обмен и усиливается теплопродукция (калоригенный эффект).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Повышение внутриклеточного транспорта глюкозы происходит за счет потенцирования действия инсулина. В то же время тиреоидные гормоны стимулируют расщепление инсулина, в связи с чем при тиреотоксикозе развивается постпранди-альная гипергликемия.

Тиреоидные гормоны оказывают положительное хроно- и инотропное действие на миокард, увеличивают количество катехоламиновых рецепторов в миокарде и повышают их чувствительность, увеличивают потребность миокарда в кислороде. Именно поэтому избыток тиреоидных гормонов может вызывать тахикардию, мерцательную аритмию и правожелудочковую недостаточность.
Избыток тиреоидных гормонов стимулирует преимущественно резорбтивные процессы в костной системе.

Кроме того, под влиянием тиреоидных гормонов активируются процессы глю-конеогенеза и гликогенолиза, стимулируется эритропоэз, ускоряется метаболизм и выведение других гормонов и различных ЛС, активизируется деятельность дыхательного центра.

В процессе внутриутробного развития плода, а также в постнатальном периоде тиреоидные гормоны играют важнейшую роль в правильном формировании ЦНС и опорно-двигательного аппарата. Недостаток этих гормонов приводит к серьезной задержке психомоторного и физического развития ребенка.

Тиреоидные гормоны угнетают синтез и секрецию ТТГ гипофизом за счет механизма «отрицательной обратной связи». Уже при минимальном снижении уровня T_4, которое даже не выходит за пределы нормальных значений, определяемых лабораторными методами, происходит повышение содержания

ТТГ. Предполагается, что тиреоидные гормоны также угнетают образование тиреотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Тиреоидные гормоны хорошо всасываются в ЖКТ. Однако следует учитывать, что абсорбция может повышаться при голодании и, наоборот, значительно снижаться при смешивании с пищей. Многие продукты питания, особенно пищевые волокна, препятствуют полноценному всасыванию T_4 и T_3. В связи с этим дозу ЛС, содержащих эти гормоны, рекомендуют принимать однократно в одно и то же время суток (обычно утром) за 30-40 мин до еды и с интервалом как минимум 4 ч до или после приема некоторых ЛС или витаминов. С возрастом абсорбция T_4 и T_3 снижается.

При поступлении в организм основная масса тиреоидных гормонов сразу связывается с белками-переносчиками, образуя своего рода гормональное «депо». Существуют три основных белка-переносчика тиреоидных гормонов: тироксин-связывающий глобулин, тироксинсвязывающий преальбумин (или транстиретин) и альбумин. Около 75% количества T_4 связывается с тироксинсвязывающим глобулином, 15-20% - с тироксинсвязывающим преальбумином и 5% - с альбумином. T_3 главным образом связывается с тироксинсвязывающим глобулином. Поскольку T_3 по сравнению с T_4 обладает меньшим сродством к белкам-переносчикам, процент свободной формы у него значительно выше (0,4 и 0,04% соответственно). Поэтому T_3 раньше начинает действовать и меньшее время сохраняется в организме, чем T_4. Несмотря на то что лишь такая малая доля тиреоидных гормонов является «свободной», именно она играет физиологическую роль, так как только не связанные с белками T_3 и T_4 обладают способностью проникать внутрь клетки и взаимодействовать со специфическими рецепторами.
«Свободные» и «связанные» гормоны находятся в состоянии динамического равновесия. Степень сродства транспортных белков изменяется в зависимости от концентрации «свободных» T_3 и T_4 в крови.

Как было сказано ранее, в периферических тканях происходит конверсия T_4 в T_3, который активнее в 3-5 раз. В связи с этим монотерапия левотироксином натрия (препаратом T_4) способна полностью обеспечить организм необходимым количеством тиреоидных гормонов, на ее фоне концентрация T_3 в плазме крови увеличивается постепенно в течение нескольких недель.

При назначении лиотиронина (препарата T_3) в качестве монотерапии или в составе комбинированных средств (левотироксин натрия/лиотиронин) происходит резкий подъем уровня T_3 в крови, который нормализуется лишь спустя 2-4 ч. При таком лечении организм пациента несколько часов в день находится в состоянии медикаментозного тиреотоксикоза, что может приводить к развитию осложнений (например, со стороны сердечно-сосудистой системы).

Период полувыведения тиреоидных гормонов в определенной степени зависит от функционального состояния щитовидной железы: при гипертиреозе он увеличивается, а при гипотиреозе уменьшается. Выводятся тиреоидные гормоны в основном почками.

Некоторые фармакокинетические параметры тиреоидных гормонов представлены в табл. 4.16.

ПОКАЗАНИЯ

Основная сфера применения тиреоидных гормонов - заместительная терапия различных форм гипотиреоза. Метод выбора в этом случае - монотерапия лево-тироксином натрия (см. «Синдром гипотиреоза»).

Таблица 4.16. Некоторые фармакокинетические параметры тиреоидных гормонов (после однократного приема внутрь)

ЛС	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период до начала действия, ч	Период полувыведения, сут	Пик действия, сут	Продол-житель-ность действия, сут
Левотироксин натрия	75-85	99,96	48-72	6-7	9-10	10-15
Лиотиронин	90-100	99,6	6-12	1-2	2-3	5-10

При манифестном гипотиреозе у взрослых расчетная заместительная доза лево-тироксина натрия составляет 1,6-1,8 мкг на 1 кг фактической массы тела. При субклиническом гипотиреозе эта доза несколько ниже - обычно 0,9-1 мкг/кг.
Цель заместительной терапии первичного гипотиреоза - поддержание уровня ТТГ в пределах нормальных значений. Содержание ТТГ медленно меняется после изменения дозы левотироксина натрия, поэтому его исследуют не ранее чем через 6-8 нед. При адекватной терапии полная нормализация концентрации ТТГ происходит лишь спустя 4-6 мес после начала лечения. Уровень ТТГ незначительно колеблется в течение суток и не изменяется после приема препаратов тиреоидных гормонов утром до забора крови.

Цель заместительной терапии вторичного гипотиреоза - поддержание уровня свободного T_4 в верхней трети интервала нормальных значений. Утром перед забором крови для определения концентрации свободного T_4 не следует принимать левотироксин натрия, иначе содержание свободного T_4 в крови будет значимо повышенным (на 15-20%) примерно в течение 9 ч после приема ЛС.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Молодым пациентам с гипотиреозом и без тяжелых сопутствующих заболеваний можно назначить всю расчетную дозу сразу. С возрастом потребность в тиреоидных гормонах снижается, вероятно, за счет уменьшения клиренса левотироксина натрия, в связи с чем пожилым пациентам может потребоваться снижение дозы.

У пожилых пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы, лечение левотироксином натрия начинают с дозы 12,5-25 мкг. С интервалом два месяца дозу увеличивают на 12,5-25 мкг до нормализации уровня ТТГ. При появлении или ухудшении симптомов заболеваний сердца необходимо провести коррекцию терапии.

Экзогенные тиреоидные гормоны по риску применения во время беременности относятся к классу А, поэтому их использование у беременных при наличии показаний абсолютно безопасно. Тиреоидные гормоны проникают в грудное молоко в незначительном количестве, поэтому их можно применять во время грудного вскармливания.
При впервые выявленном во время беременности субклиническом или манифестном гипотиреозе следует сразу назначить полную заместительную дозу лево-тироксина натрия. Беременным с гипотиреозом левотироксин натрия назначают в дозе 2,3 мкг/кг. Если гипотиреоз у пациентки был диагностирован до беременности и она уже получает левотироксин натрия, дозу следует увеличить на 30-50% (обычно на 50 мкг/сут). Строгое выполнение этих рекомендаций особенно важно в первой половине беременности, когда собственная щитовидная железа плода еще не функционирует. Такое лечение позволяет избежать тяжелых психоневрологических нарушений у ребенка.

Потребность в левотироксине натрия у детей значительно выше, чем у взрослых (табл. 4.17). Начальная доза ЛС и время достижения полной заместительной дозы определяются индивидуально в зависимости от возраста, массы тела и наличия сопутствующей патологии сердца.

Таблица 4.17. Рекомендуемые дозы левотироксина натрия для лечения детей с врожденным гипотиреозом

Возраст	Доза левотироксина натрия, мкг/кг в сутки
0-3 мес	10-15
	8-10 (для недоношенных)
3-6 мес	8-10
6-12 мес	6-8
1-5 лет	5-6
6-12 лет	4-5
12-18 лет	2-3

Целесообразность использования комбинированных препаратов тиреоидных гормонов (левотироксин натрия/лиотиронин) продолжает обсуждаться.

Переход на комбинированную терапию можно рекомендовать пациентам, у которых, несмотря на компенсацию гипотиреоза на фоне монотерапии левоти-роксином натрия, сохраняется неудовлетворительное самочувствие и симптомы гипотиреоза. При переводе пациента на комбинированную терапию дозу левоти-роксина натрия уменьшают на 25-50 мкг и добавляют 10-12,5 мкг лиотиронина. В итоге соотношение левотироксин натрия/лиотиронин должно соответствовать физиологическому (13-20:1), чтобы избежать вышеописанного резкого подъема уровня T_3 в крови после приема ЛС (учитывая соотношение T_4:T_3 1:13 в имеющихся комбинированных препаратах, целесообразнее использовать отдельные препараты левотироксина натрия и лиотиронина). Монотерапию гипотиреоза лиотиронином проводят крайне редко.

При гипотиреоидной (микседематозной) коме внутривенно вводят тирео-идные гормоны и глюкокортикоиды. В связи с отсроченным началом действия левотироксина натрия в первые сутки дополнительно вводится лиотиронин внутрь через желудочный зонд (внутривенное введение лиотиронина опасно развитием тяжелых сердечно-сосудистых осложнений; см. «Гипотиреоидная кома»).

В лечении болезни Грейвса-Базедова левотироксин натрия используют в рамках схемы «блокируй и замещай» для компенсации медикаментозного гипотиреоза, развивающегося на фоне длительного приема тиреостатиков (см. «Болезнь Грейвса-Базедова»).

Тиреоидные гормоны (чаще левотироксин натрия) также применяют и для супрессивной терапии, подавления секреции ТТГ до 0,1-0,5 мМЕ/л при различных заболеваниях щитовидной железы. Доза левотироксина натрия, назначаемая после оперативного лечения по поводу высокодифференцированного РЩЖ, составляет 2,2-2,8 мкг/кг массы тела, через 5 лет при отсутствии указаний на рецидив рака пациенты переводятся на заместительную терапию (см. «Рак щитовидной железы»).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания к началу терапии тиреоидными гормонами включают декомпенсированный тиреотоксикоз, нелеченую НН и острый инфаркт миокарда. Относительными противопоказаниями считают нарушения ритма сердца, нестабильную стенокардию, миокардиты. Однако при перечисленных состояниях лечение манифестного гипотиреоза может проводиться на фоне надлежащей терапии сердечной патологии.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Как правило, при использовании малых и средних доз ЛС тиреоидных гормонов побочные эффекты почти не встречаются. При передозировке или слишком

быстром увеличении дозы наблюдаются симптомы тиреотоксикоза (см. «Синдром тиреотоксикоза»).
У больных ИБС тиреоидные гормоны, особенно лиотиронин, могут провоцировать учащение приступов стенокардии, поэтому таким пациентам рекомендуется начинать лечение с малых доз (12,5-25 мкг). Повышение дозы проводится постепенно с интервалом 2-4 нед под контролем электрокардиографии (ЭКГ).

Длительная супрессивная терапия тиреоидными гормонами может приводить к снижению МПК, особенно у женщин в постменопаузе.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Многие ЛС взаимодействуют с тиреоидными гормонами и влияют на функцию щитовидной железы. Однако лишь некоторые взаимодействия имеют значение в клинической практике, когда они либо требуют изменить дозу тиреоидных гормонов, либо влияют на интерпретацию результатов диагностических исследований (табл. 4.18).

Таблица 4.18. Влияние различных веществ на тиреоидные гормоны

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Механизм действия	ЛС	Эффект
Подавление $T_4 \rightarrow T_3$ 5'-дейодирования	β-Адреноблокаторы, контрастные средства (иопановая кислота, натриевая соль иоподовой кислоты), амиодарон, глюкокортикоиды	↓Т3
Изменение связывания T_4 и T_3 с белками плазмы	Эстрогены, героин, метадон, клофибрат, фторурацил (5-фторурацил*), перфена-зин, тамоксифен, ралоксифен, митотан	↑ тироксинсвязываю-щего глобулина
Изменение уровня тирок-синсвязывающего глобулина	Андрогены, глюкокортикоиды, L-аспарагиназа	↓ тироксинсвязываю-щего глобулина
Вытеснение T_4 и T_3 из связи с белками плазмы	Гепарин натрия, фуросемид, фенитоин, карбамазепин, нПВс, сальсалаты, клофибрат	↑ свободного T_4 в тест-системе
Усиление печеночного метаболизма T_4 и T_3	Барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, сертралин	↓T_4 и T_3
Нарушение кишечной абсорбции T_4	Алюминия гидрохлорид сукральфат, железа сульфат, колестирамин, колести-пол, кальция карбонат, препараты сои, ралоксифен	↓T_4 и T_3
Вытеснение T_4 из тканевого пула	Циклофосфамид, оральные холецисто-графические контрастные вещества	↑T_4 (транзиторно)
Подавление продукции и секреции ТТГ гипофизом	Допамин, добутамин, глюкокортикоиды, октреотид, интерферон альфа, бромо-криптин, фенитоин	↓ТТГ

Под действием эстрогенов и некоторых других ЛС в печени активируется синтез тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к увеличению связанной фракции тиреоидных гормонов, соответственно повышаются уровни общих T_4 и T_3. При этом концентрация свободных тиреоидных гормонов может уменьшаться, что иногда может требовать увеличения принимаемой дозы ЛС. Андрогены, наоборот, уменьшают уровень тироксинсвязывающего глобулина.

У пациентов, получающих гепарин натрия, может быть выявлен неадекватно высокий уровень свободного T_4 в результате образования во время хранения или инкубации образцов сыворотки неэтерифицированных жирных кислот, которые вытесняют T_4 из связи с тироксинсвязывающим глобулином.

Замедление абсорбции T_4, а также ускорение его разрушения и выведения, вызванное ЛС, принимаемым совместно с ним, может привести к декомпенсации гипотиреоза, поэтому часто требует повышения дозы T_4.

При длительном лечении фенитоином уровни свободного T_4 и ТТГ могут оказаться похожими на таковые при вторичном гипотиреозе за счет усиления выведения T_4, с одной стороны, и подавления секреции ТТГ - с другой.
При терапии дофаминомиметиками и глюкокортикоидами уровень ТТГ может оказаться сниженным по отношению к уровню свободного T_4.

Следует помнить, что развитие «синдрома эутиреоидной патологии» (патологические результаты исследования функции щитовидной железы у пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями при отсутствии реальной тиреоидной патологии) часто связано с эффектами ЛС. Данные о функции щитовидной железы у пациентов в критическом состоянии необходимо трактовать только с учетом подробной информации о назначении таких распространенных ЛС, как дофа-миномиметики, глюкокортикоиды, контрастные средства, β-адреноблокаторы, фуросемид и гепарин натрия.

Тиреоидные гормоны сами способны влиять на действие других ЛС (табл. 4.19).

Таблица 4.19. Влияние тиреоидных гормонов на действие других лекарственных средств

ЛС	Эффект
Антикоагулянты (варфарин)	↑ действия антикоагулянтов
Антидепрессанты	↑ действия антидепрессантов
Сердечные гликозиды (дигоксин)	↓ действия сердечных гликозидов
Пероральные сахароснижающие препараты	↓ действия пероральных сахароснижающих препаратов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. - М., 2002. - 216 с.

2. Basic and Clinical Pharmacology / B.G. Katzung (Ed.). - McGraw-Hill Medical, 2006. - 10th ed. - 1179 p.

3. Braverman L.E. Diseases of the thyroid. - Humana Press, 2002. - 2nd ed. - 400 p.

4. Farwell A.P., Braverman L.E. Thyroid And Antithyroid Drugs // L. Brunton, J. Lazo, K. Parker (Eds). Goodman & Gilman?s The Pharmacologic Basis of Therapeutics. - McGraw-Hill Professional, 2005. - 11th ed. - 1984 p.

5. Gartner R., Haen E. Endokrinpharmakologie. Pharmakotherapie mit Hormonen // W. Forth, Ed. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Aufl. - München: Urban & Fischer, 2001. - P. 671-737.

6. Greenspan?s Basic and Clinical Endocrinology / D.G. Gardner, D.M. Shoback (Eds). -

McGraw-Hill Medical, 2007. - 8th ed. - 960 p.

7. Larsen P.R., Davies T.F. Hypothyroidism and Thyroiditis // Williams Textbook of Endocrinology / H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen (Eds). - Saunders, 2008. - 11th ed. - 1936 p.
8. Stockigt J.R. Drug effects on thyroid function // Thyroid international. - 1999. - P. 5.

9. Wiersinga W.M., Duntas L., Fadeyev V. et al. ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T_3 in the Treatment of Hypothyroidism // Eur. Thyroid. J. - 2012. - N 1. - P. 55-71.

Препараты йода

КЛАССИФИКАЦИЯ

• Препараты для применения йода в малых дозах: ◊ калия йодид;

◊ калия йодат[р].

• Препараты для применения йода в больших дозах:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ калия йодида насыщенный раствор[1]; ◊ натрия йодида 10% раствор;

◊ йод + [калия йодид + глицерол] (Люголя раствор с глицерином•)[2].

• Радиоактивные изотопы йода.

- [1]1 г калия йодида в 1 мл; содержит 50 мг йода в 1 капле. - [2]100 мг йодида калия и 50 мг йода на 1 мл; содержит 8 мг йода в 1 капле.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Действие йода на синтез тиреоидных гормонов зависит от его дозы. При нарастании поступления йода в организм сначала происходит повышение его органи-фикации (йодирования остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина). Однако при достижении определенной критической концентрации высокие дозы йода блокируют собственную органификацию. Следовательно, существует две фазы влияния нарастающих доз йода на синтез гормонов.

В физиологических дозах (до 1000 мкг в день) йод как микроэлемент включается в процесс синтеза тиреоидных гормонов. Помимо этого, йод обладает важнейшим свойством: поступая в достаточном количестве, он предотвращает развитие зоба (увеличения щитовидной железы). Механизм антизобного действия продолжает изучаться, тем не менее на сегодняшний день существует следующая теория. Внутри тиреоцитов, помимо йодтиронинов, формируются соединения йода с липидами (йодлактоны). Йодированные липиды - мощные ингибиторы продукции ИФР-I и других ростовых факторов. При их недостатке факторы роста запускают пролиферативные процессы, приводящие к гиперплазии тиреоцитов. Кроме того, йодированные липиды подавляют в тиреоците цАМФ-зависимые процессы, что, собственно, и предотвращает стимулирующие эффекты ТТГ в условиях достаточного интратиреоидного содержания йода.
Применение высоких, так называемых фармакологических, доз йода (более 0,1 мг/кг массы тела, т.е. более 5 мг в день) обычно в составе таких ЛС, как йод + [калия йодид + глицерол] (Люголя раствор с глицерином•), оказывает противоположное действие, что получило название эффекта Вольфа-Чайкова.

Существует несколько механизмов развития данного феномена. Во-первых, высокая концентрация йода внутри тиреоцита угнетает деятельность тиреоидной пероксидазы, вследствие чего нарушается органификация йода. Возможно, увеличение содержания йодированных липидов в тиреоцитах тоже оказывает ингиби-рующее влияние. Однако этот механизм вносит лишь небольшой вклад в развитие эффекта Вольфа-Чайкова, так как достаточно быстро происходит компенсаторное снижение экспрессии натрий-йодистого симпортера. За счет этого поступление йода внутрь тиреоцитов снижается, вследствие чего щитовидная железа «ускользает» из-под его ингибирующего влияния (феномен ускользания - англ. *escape-phenomenon)*.

Во-вторых, высокая концентрация йода блокирует протеолиз тиреоглобу-лина в тиреоцитах, уменьшая высвобождение тиреоидных гормонов в плазму. Это свойство является наиболее важным с клинической точки зрения, ведь оно позволяет в максимально короткий срок снизить концентрацию тиреоидных гормонов в плазме крови. Вероятно, большие количества йода подавляют внутри тиреоцитов аденилатциклазу, активизирующую деятельность протеаз. Интересно, что эффект Вольфа-Чайкова развивается как в физиологических условиях (когда аденилатциклазу стимулирует ТТГ), так и при диффузном токсическом зобе (когда стимуляция аденилатциклазы осуществляется антителами к рецепторам ТТГ);

во втором случае он более выражен. К сожалению, на фоне приема высоких доз ЛС йод все же накапливается в щитовидной железе, поэтому после отмены возможно утяжеление проявлений тиреотоксикоза. Кроме того, с течением времени способность йода уменьшать количество высвобождаемых тиреоидных гормонов ослабевает.
Дополнительный эффект применения высоких доз йода - уменьшение гиперва-скуляризации и гиперплазии ткани щитовидной железы при диффузном или многоузловом токсическом зобе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Препараты йода быстро и практически полностью всасываются в ЖКТ (потери со стулом незначительны), после чего распределяются во внеклеточной жидкости. Хотя концентрация йода во внеклеточной жидкости варьирует в зависимости от количества потребляемого йода, как правило, она достаточно низкая в связи с быстрым поглощением йода щитовидной железой и выведением его почками. Считают, что во внеклеточной жидкости в каждый конкретный момент времени содержится в среднем около 150 мкг йода. Помимо щитовидной железы, способностью захватывать йод обладают и другие ткани, поэтому он содержится в секретах желез желудка, слюнных и молочных желез.

Поступление йода в щитовидную железу осуществляется за счет натрий-йодистого симпортера, расположенного в базально-латеральной мембране тирео-цита. При этом, помимо одного аниона йода, в тиреоцит поступают два катиона натрия. Процесс транспорта энергозависим; в нем участвует Na^+-, K^+-зависимая АТФаза. На апикальном конце клетки другой транспортный протеин, получивший название «пендрин», переносит ионы йода в коллоид, где они включаются в процесс синтеза тиреоидных гормонов.

На границе между коллоидом и клеткой йодиды быстро окисляются в присутствии H_2O_2 (процесс катализирует тиреоидная пероксидаза) и превращаются в активные промежуточные соединения (I^+, гипойодат или свободные радикалы йода), которые соединяются с тирозильными остатками в тиреоглобулине (т.е. происходит органификация йода). За счет эволюционно приобретенной способности захватывать и концентрировать внутри себя йод в составе гормонов и йодированных тирозинов щитовидная железа компенсирует периодически возникающий недостаток поступления экзогенного йода.
Из щитовидной железы ежедневно в системный кровоток высвобождается 75 мкг йода в составе тиреоидных гормонов. Здесь он пополняет запасы циркулирующего йода, которые составляют примерно 600 мкг (в виде T_4 и T_3). Соответственно из этого количества около 75 мкг йода в составе T_4 и T_3 ежедневно поглощается и метаболизируется тканями. При этом 60 мкг йода после дейоди-рования гормонов возвращается во внеклеточную жидкость, а 15 мкг в составе гормонов конъюгирует в печени с глюкуронидом или сульфатом и выводится с фекалиями.

Большая часть поступившего в организм йода быстро выводится с мочой - приблизительно 485 из 500 мкг, поступивших за сутки. Ионы йода в процессе фильтрации полностью переходят в состав первичной мочи, однако каждый раз 60-70% пассивно всасываются обратно. Экскреция йода зависит от количества поступившего за последние сутки экзогенного йода, поэтому широко варьирует у разных людей и даже у конкретного индивидуума.

ПОКАЗАНИЯ

Йод - ключевой микроэлемент, определяющий функционирование щитовидной железы человека. Он составляет более половины общей массы производимых

https://t.me/medicina_free

организмом тиреоидных гормонов. Следовательно, для обеспечения нормального синтеза гормонов в щитовидную железу, а значит, и в организм йод должен поступать в достаточном количестве. В силу геоклиматических особенностей содержание йода в воде и почве на различных территориях земного шара неодинаково. Однако наибольшее значение в обеспечении человека необходимым количеством йода придают потреблению микроэлемента с пищей. В таких странах, как Япония, где морепродукты составляют большую долю дневного рациона, потребность в йоде полностью удовлетворяется за счет пищи. К сожалению, в большинстве стран Европы и в нашей стране обычного рациона оказывается недостаточно. Например, средний уровень потребления йода в Российской Федерации составляет около 50-70 мкг/сут. В России, в отличие от многих других стран, пока еще не введено всеобщее йодирование пищевой соли, поэтому распространенность йододефицит-ных заболеваний остается высокой. В 1998 г. в России был принят новый стандарт на йодированную поваренную соль, который предполагает внесение 40±15 мг йода в виде йодата калия на 1 кг поваренной соли. В отличие от йодида, йодат калия не улетучивается при длительном хранении, не влияет на цвет и вкус пищевых продуктов, не разрушается при термической обработке пищи.
Кроме того, существует необходимость приема препаратов йода в физиологических дозах для индивидуальной и групповой профилактики йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска (беременные и кормящие женщины, дети в возрасте до 3 лет). С этой целью используют таблетированные препараты калия йодида (по 100 и 200 мкг йода); они точно дозированы таким образом, чтобы обеспечить необходимые дозы йода: беременным и кормящим женщинам 250 мкг/сут, детям до 3 лет 90-100 мкг/сут.

Кроме того, таблетированные препараты калия йодида в физиологических дозах используют для этиопатогенетического лечения различных йододефицит-ных заболеваний, в частности диффузного нетоксического зоба. С этой же целью применяются и комбинированные ЛС, содержащие калия йодид и левотироксин натрия (см. «Болезнь Грейвса-Базедова»).

После супрессивной терапии левотироксином натрия необходимо назначать препараты йода в физиологической дозе (150-200 мкг/сут) для предотвращения развития «синдрома отмены».

Дефицит йода является фактором, увеличивающим риск развития послеоперационного рецидива узлового зоба. В связи с этим рекомендуется профилактический прием препаратов йода (100-200 мкг/сут) или комбинации левотироксина натрия и препаратов йода (если уровень ТТГ через 2 мес после операции превышает верхнюю границу нормы) всем больным, перенесшим резекцию одной доли щитовидной железы по поводу узлового коллоидного зоба (см. «Синдром узлового зоба»).

Для лечения тиреотоксического криза препараты йода, как правило, применяют лишь в случае непереносимости тионамидов, так как иногда причиной самого криза является прием большого количества йода (например, в составе контрастных веществ или амиодарона). Если больной в сознании, терапию йоди-дами можно осуществлять назначением йод + [калия йодид + глицерол] (Люголя раствор с глицерином•) внутрь по 20 капель через каждые 6 ч. При тяжелом состоянии больного вводят внутривенно капельно стерильный 10% раствор йоди-да натрия в дозе 10 мл на 1000 мл раствора 5% декстрозы. На протяжении первых суток внутривенное введение йодида натрия повторяют через каждые 8 ч (см. «Тиреотоксический криз»).
Препараты йода используют для предотвращения канцерогенного воздействия на ткань щитовидной железы радиоактивных изотопов йода, попадающих в атмосферу при аварии на атомной электростанции. Профилактическое

действие йодидов в данной ситуации основано на конкурентном ингибирова-нии поступления радиоактивных изотопов йода внутрь тиреоцитов. В соответствии с рекомендациями ВОЗ от 1999 г. препараты йода следует назначать взрослым по 130 мг/сут, детям старше трех лет - 65 мг/сут, новорожденным - 12,5 мг/сут. Продолжительность защитного эффекта составляет примерно 24 ч. Прием препарата должен быть ежедневным до значительного снижения риска контакта с радионуклидами (обычно не менее 10 сут).

Радиоактивные изотопы йода (^{123}I и ^{131}I) используются в диагностических целях, а также для разрушения фолликулов щитовидной железы при тиреотоксикозе (см. «Радиойодтерапия»).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания к назначению препаратов йода:

• повышенная чувствительность к йодидам;

• ХПН и другие состояния, сопровождающиеся гиперкалиемией;

• острый бронхит, туберкулез и отек легких (из-за возможного усиления секреции желез дыхательных путей).

Все перечисленное в основном касается препаратов йода в фармакологических дозах.

Препараты йода в физиологических дозах противопоказаны при гипертиреозе, поскольку способствуют процессам синтеза тиреоидных гормонов. Препараты йода не следует назначать лицам старше 40 лет с узловым либо многоузловым зобом в связи с риском декомпенсации функциональной автономии щитовидной железы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Побочные эффекты при лечении препаратами йода встречаются достаточно редко и, как правило, не опасны. Среди них можно назвать появление сыпи (в том числе акнеподобной), лихорадки, развитие сиалоаденита, конъюнктивита и ринита.
Только при возникшем сиалоадените снижение дозы может привести к уменьшению выраженности этого побочного эффекта, а в остальных случаях - нет, поэтому иногда побочные эффекты становятся причиной полной отмены ЛС. Очень редко развиваются различные аллергические реакции (эозинофилия, отек Квинке и т.д.).

При наличии у пациента ТТГ-независимой стимуляции щитовидной железы (функциональной автономии щитовидной железы либо наличии антител к рецепторам ТТГ в плазме крови) употребление даже небольшого количества йода может спровоцировать развитие так называемого феномена йод-Базедова (или йод-индуцированного) тиреотоксикоза. Данный факт следует учитывать при рассмотрении вопроса о назначении индивидуальной йодной профилактики пациентам старшей возрастной группы.

При передозировке препаратов йода возможно развитие йодизма - характерного симптомокомплекса, включающего чувство жжения во рту и горле, металлический вкус во рту, болевые ощущения в зубах и деснах, геморрагии на коже и слизистых, головную боль.

При передозировке калия йодида возможно развитие симптомов гиперкалие-мии - нарушения сердечного ритма, мышечной слабость и т.д.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

В литературе описано несколько ЛС, взаимодействующих с препаратами йода. Среди них можно выделить препараты лития, тоже ингибирующие высвобождение тиреоидных гормонов. Поэтому при совместном их назначении вероятность развития гипотиреоза увеличивается.

При совместном назначении с йодидом калия таких ЛС, как калийсберегающие диуретики (спиронолактон и др.), ИАПФ, а также различные ЛС, в состав которых входит калий, необходимо контролировать уровень калия плазмы крови для избежания развития нарушений сердечного ритма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. и др. Йододефицитные заболевания в России - простое решение сложной проблемы. - М.: Адамантъ, 2002. - 168 с.
2. Дефицит йода - угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. Национальный доклад. - М., 2006. - 35 с.

3. Basic and Clinical Pharmacology / B.G. Katzung (Ed.). - McGraw-Hill Medical,

2006. - 10th ed. - 1179 p.

4. Braverman L.E. Diseases of the thyroid. - Humana Press, 2002. - 2nd ed. - 400 p.

5. Davies T.F., Larsen P.R. Thyrotoxicosis // Williams Textbook of Endocrinology / H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen (Eds). - Saunders, 2008. - 11th ed. - 1936 p.

6. Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update // Eur.J. Nucl.

Med. - 2002. - Vol. 29 (2). - P. S404 - S416.

7. FDA?s Guidance on Protection of Children and Adults Against Thyroid Cancer in Case of Nuclear Accident, 2002.

8. Gartner R., Haen E. Endokrinpharmakologie. Pharmakotherapie mit Hormonen // Forth W. ed. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Aufl. - München:

Urban & Fischer. - 2001. - P. 671-737.

9. Greenspan?s Basic and Clinical Endocrinology / D.G. Gardner, D.M. Shoback (Eds). -

McGraw-Hill Medical, 2007. - 8th ed. - 960 p.

10. WHO. Guidelines for Iodine Prophylaxis following Nuclear Accidents: Update

1999. - Geneva.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Молитвословова Н.Н., Колода Д.Е.

Агонисты дофаминовых рецепторов

Первым поколением агонистов дофаминовых рецепторов стали производные полусинтетических алкалоидов спорыньи неизбирательного действия, появившиеся в начале 1970-х гг. (бромокриптин) и в начале 1990-х гг. [бромокриптин [альфа, бета] (абергин•)]. Из них лишь бромокриптин до сих пор широко применяют в клинической практике. Ко второму поколению относят неэрголиновые ЛС, избирательно стимулирующие дофаминергические D_2-рецепторы (квинаголид^{р}). Наконец, представителем третьего поколения препаратов стал каберголин, который также синтезирован из алкалоидов спорыньи, однако обладает практически полной селективностью по отношению к D_2-дофаминовым рецепторам.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Агонисты дофаминовых рецепторов классифицируют по селективности действия на D_2-подкласс дофаминергических рецепторов:

• неселективные [бромокриптин, бромокриптин [альфа, бета] (абергин•)];

• селективные (квинаголид^{р}, каберголин).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Применение агонистов дофаминовых рецепторов для подавления продукции про-лактина основано на их взаимодействии со специфическими дофаминергическими

D_2-рецепторами на поверхности пролактин-секретирующих клеток (лактотрофов) передней доли гипофиза. Это приводит к снижению уровня цАМФ и внутриклеточного кальция, в результате чего уже через несколько часов происходит торможение секреции пролактина (быстрый эффект), и снижению транскрипции гена пролактина, что приводит к уменьшению синтеза пролактина в течение нескольких дней (медленный эффект). Следует отметить, что уменьшается не только базальная продукция пролактина, но и продукция пролактина в ответ на стимуляцию ЛС. В результате снижается уровень пролактина в крови и восстанавливается нормальная репродуктивная функция женского или мужского организма.

Благодаря высокой антимитотической активности дофаминомиметиков происходит уменьшение в размерах аденом гипофиза, микро- и макропролактином, за счет чего может происходить регресс неврологической симптоматики, вызванной пролактиномой.

Хотя у здоровых людей введение агонистов дофаминовых рецепторов вызывает повышение секреции гормона роста, у некоторых пациентов с акромегалией наблюдается парадоксальное снижение его секреции. Именно на этом основано применение агонистов дофаминовых рецепторов для лечения акромегалии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В ЖКТ всасывается значительная часть дозы дофаминомиметиков. Одновременный прием пищи не снижает скорость абсорбции. Однако за счет эффекта первого прохождения препарата через печень *(first-passeffect)* системного кровотока достигает лишь небольшая часть дозы. Дофаминомиметики метаболи-зируются в печени с образованием неактивных метаболитов и выводятся с желчью через кишечник (табл. 4.20).

Таблица 4.20. Фармакокинетические параметры дофаминомиметиков

https://t.me/medicina_free

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, сут	Путь элиминации
Бромокриптин	7	90-96	6-8	0,5	Печеночный
Квинаголид^р^	-	-	22	1	Печеночный
Каберголин	90-95	40-42	63-69	14	Печеночный

Бромокриптин [альфа, бета] (абергин•) - смесь двух изомеров 2-бром-эргокриптина (α и β)в соотношении 1:1. Так как β-изомер более липофилен, чем α-изомер (бромокриптин), он всасывается из кишечника более длительно, поэтому бромокриптин [альфа, бета] (абергин•) отличается от бромокриптина• несколько большей продолжительностью действия. Хинаголид и каберголин выгодно отличаются от бромокриптина тем, что благодаря большим периодам полувыведения их можно назначать 1 раз в сутки и 2 раза в неделю соответственно.

ПОКАЗАНИЯ

Терапия агонистами дофаминовых рецепторов - метод выбора для лечения гиперпролактинемии опухолевого генеза, а также идиопатической, симптоматической и в ряде случаев ятрогенной (лекарственной) гиперсекреции пролактина. Лечение лекарственной гиперпролактинемии рекомендуется начинать с прекращения приема препарата. При невозможности отмены или замены ЛС рассматривается целесообразность назначения агонистов дофамина.

Цели лечения: нормализация уровня пролактина; устранение симптомов гипер-пролактинемического гипогонадизма и восстановление фертильности; уменьшение размеров опухоли, а также ее возможного рецидива и продолженного роста.

Длительность терапии агонистами дофамина в случае лекарственной, симптоматической и идиопатической гиперпролактинемии строго индивидуальна, зависит от скорости нормализации уровня пролактина, необходимости продолжения приема препарата, вызвавшего гиперпролактинемию, сопутствующей патологии.

Лечение агонистами дофамина в случае гиперпролактинемии опухолевого генеза проводят длительное время, согласно рекомендациям международного консенсуса, не менее 2 лет без перерыва. Во время лечения необходимо проведение мониторирования эффективности терапии:
• периодическое измерение уровня пролактина, первично через 1 мес после начала лечения, далее 1 раз в 3-4 мес (на 5-7-й день менструального цикла) с целью возможной коррекции дозы препарата;

• МРТ головного мозга через 12 мес для мониторинга аденомы гипофиза (через 3 мес у пациентов с макропролактиномой, при повышенном уровне пролактина либо появлении расстройства полей зрения);

• оценку полей зрения (периметрию) в случае макропролактиномы при риске развития хиазмального синдрома.

Если уровень пролактина остается в норме на протяжении двух лет, можно постепенно снижать дозу агониста дофаминовых рецепторов под контролем уровня пролактина.

Критериями отмены медикаментозной терапии агонистами дофамина являются:

• продолжительность лечения более 2 лет;

• нормализация уровня пролактина;

• отсутствие аденомы гипофиза по данным МРТ;

• значительное уменьшение размеров опухоли: ◊ более 50% от исходного размера;

◊ уменьшение размера макроаденомы менее 10 мм;

• беременность;

• постменопауза;

• возможность дальнейшего медицинского наблюдения. Принципы титрации дозы бромокриптина:

• стартовая доза 1/2 таблетки (1,25 мг) вечером во время еды;

• через 3 сут по 1 таблетке (2,5 мг) вечером во время еды;

• дозу увеличивают на 2,5 мг каждые 7 сут под контролем уровня пролактина в крови (основная цель - достижение нормальных значений гормона);

• при дозе более 2,5 мг/сут ЛС назначается дробно, 2-3 раза в сутки;

• максимальная эффективная доза составляет 10-20 мг/сут. Принципы титрации дозы каберголина:

• стартовая доза 1/2 (0,25 мг) - 1 таблетка (0,5 мг) 2 раза в неделю;

• дозу увеличивают на 0,25-0,5 мг каждые 4 нед под контролем уровня пролак-тина в крови (основная цель - достижение нормальных значений гормона);
• максимальная допустимая доза составляет 4,5 мг в неделю.

Каберголин является препаратом первой линии как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли. Частота ремиссии после отмены каберголина составляет до 60%, тогда как после отмены бромокриптина ремиссия наблюдается приблизительно у 37% пациентов. К тому же каберголин реже вызывает побочные эффекты, чем бромокриптин, и принимается всего 2 раза в неделю. Каберголин и квинаголид^р^ - средства выбора в случае резистентности к бромокриптину или его непереносимости (10% пациентов). Наиболее часто предпочтение отдают каберголину, так как он эффективен у 70% пациентов, резистентных к действию бромокриптина.

При неэффективности всех агонистов дофамина в максимально допустимой дозе или их непереносимости и наличии пролактиномы показано хирургическое лечение.

После назначения терапии агонистами дофамина пациенткам репродуктивного возраста целесообразно рекомендовать использование барьерных средств контрацепции, так как в случае чувствительности опухоли к действию препаратов восстановление овуляции и фертильности происходит в скором времени после нормализации уровня пролактина. Желательно перед зачатием провести годичный курс лечения агонистами дофамина. Наиболее благоприятным фоном для зачатия является полная нормализация уровня пролактина и уменьшение размеров опухоли менее 10 мм. При подтверждении факта наступления

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

беременности терапию агони-стами дофамина следует отменить. У пациенток с макропролактиномами, забеременевших на фоне приема агонистов дофамина, возможно дальнейшее применение медикаментозной терапии, особенно при близком расположении опухоли к хиазме. Большое число исследований по безопасности применения агонистов дофамина во время беременности посвящено бромокриптину. Катамнез более 6000 случаев не выявил увеличения частоты пороков развития новорожденных либо самопроизвольных выкидышей. К настоящему моменту также получены данные об исходе 600 беременностей на фоне терапии каберголином, а также состоянии новорожденных, согласно которым ни частота самопроизвольных прерываний, ни патологии новорожденных не превышали популяционные характеристики.
На фоне беременности роста микроаденомы, как правило, не происходит (вероятность составляет менее 1%). Риск увеличения макроаденом во время беременности значительно выше и составляет 15-35%, поэтому при наличии признаков роста опухоли лечение дофаминомиметиками (в частности, бромокриптином) возобновляют.

После беременности у некоторых женщин возникает полная ремиссия, даже при наличии макропролактиномы. При лактации вероятность роста пролактино-мы не повышается, поэтому женщины могут кормить грудью, а терапию дофами-номиметиками не проводят.

Фармакологические свойства агонистов дофамина позволяют использовать их для лечения **акромегалии.** Предпочтительно применение каберголина, являющегося селективным агонистом Д2-дофаминовых рецепторов и более эффективным, чем бромокриптин, в отношении возможности достижения ремиссии заболевания. Рекомендуемые дозы каберголина от 0,5 до 4,5 мг в неделю. Агонисты дофамина могут быть назначены в качестве первичной медикаментозной терапии, предпочтительно пациентам с умеренным повышением уровня ИФР-1 и/или в комбинации с аналогами соматостатина. Отсутствует четкая взаимосвязь эффективности агонистов дофамина при акромегалии с наличием либо отсутствием сопутствующей гиперпролактинемии. В большинстве случаев агонисты дофаминовых рецепторов применяют в качестве дополнения к хирургическому или лучевому лечению. В случае применения высоких доз каберголина у пациентов с сопутствующим заболеванием - болезнью Паркинсона - возможно появление эхокардиографических признаков нарушения функции клапанного аппарата без четких клинических проявлений.

Кроме того, агонисты дофамина назначают для подавления или предотвращения послеродовой лактации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к алкалоидам спорыньи, выраженные нарушения функции печени, послеродовый психоз в анамнезе.
В настоящее время по риску применения во время беременности агонисты дофаминовых рецепторов относят к классу B, поэтому их можно использовать при наличии соответствующих показаний.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В ЦНС находится несколько подтипов дофаминергических рецепторов. Среди них именно к D_1- и D_2-рецепторам в той или иной степени имеют сродство все дофами-номиметики, применяемые для снижения продукции пролактина. Если стимуляция D_2-рецепторов обладает при этом лечебным действием, то стимуляция D_1-рецепторов, напротив, приводит к возникновению различных побочных эффектов.

Самый частый побочный эффект дофаминомиметиков - тошнота, которая наблюдается почти у 25% пациентов. Выраженность ее снижается при приеме препарата с пищей, со временем она может исчезнуть. Часто больные предъявляют жалобы на запоры и боли в животе. Среди дофаминомиметиков наиболее часто тошноту и запоры вызывает бромокриптин. Если побочные эффекты со стороны ЖКТ выражены слишком сильно, возможно применение интравагинальных форм бромокриптина или других агонистов дофаминовых рецепторов.

Нередко на фоне дофаминомиметиков происходит легкое снижение АД и возникают ортостатическая гипотензия, головокружение и сонливость. Особенно ярко эти симптомы проявляются в рамках так называемого эффекта первой дозы при приеме бромокриптина (менее чем у 1% пациентов). Причинами служат расслабление гладкой мускулатуры сосудов и подавление активности симпатической нервной системы. Частота и выраженность подобных явлений со временем уменьшаются.

Головные боли также часто встречаются при приеме дофаминомиметиков. У предрасположенных пациентов препараты данной группы могут провоцировать развитие депрессий и психозов.

Чтобы избежать или по крайней мере уменьшить выраженность побочных эффектов, лечение дофаминомиметиками начинают с небольших доз, постепенно доводя их до средних терапевтических. Побочные эффекты усиливаются на фоне приема алкоголя. Следует отметить, что побочные эффекты заставляют отказаться от применения бромокриптина более 5% пациентов. Среди агонистов дофаминовых рецепторов больные лучше всего переносят каберголин, хотя и он способен вызывать те же побочные эффекты, что и остальные ЛС данной группы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Существует ряд ЛС, назначение которых нерационально в комбинации с агони-стами дофаминовых рецепторов. Механизм действия этих препаратов связан с инги-бированием дофаминергических D_2-рецепторов, стимуляцией секреции пролактина или подавлением секреции дофамина. Иными словами, они оказывают прямо противоположное действие, поэтому существенно снижают эффективность дофа-миномиметиков (табл. 4.21). В свою очередь, агонисты дофаминовых рецепторов могут ослаблять действие некоторых препаратов, в частности нейролептиков.

Таблица 4.21. Лекарственные средства, ослабляющие действие агонистов дофаминовых рецепторов

Группа ЛС	Механизм антагонистического действия
Нейролептики:	Блокируют D_2-рецепторы в ЦНС
- галоперидол;	
- перфеназин;	
- рисперидон	
Противорвотные:	Блокируют D_2-рецепторы в ЦНС
- метоклопрамид;	
- домперидон	
Антидепрессанты:	Ингибирует обратный захват серотонина.
- имипрамин;	Ингибирует обратный захват серотонина.
- пароксетин;	Ингибирует моноаминоксидазу А (способствует увеличению

https://t.me/medicina_free

- моклобемид	содержания катехоламинов в ЦНС)

Окончание табл. 4.21

Группа ЛС	**Механизм антагонистического действия**
Наркотические анальгетики: - морфин	Стимулирует μ-опиоидные рецепторы
Гипотензивные: - верапамил; - метилдопа; - резерпин	Подавляет продукцию дофамина. Ингибирует дигидроксифенилаланин-декарбоксилазу. Уменьшает запасы дофамина в ЦНС
Эстрогены	Уменьшают запасы дофамина в ЦНС, активируют экспрессию гена пролактина

При приеме эритромицина вместе с бромокриптином возможно увеличение концентрации последнего в крови, что может повышать как лечебное действие, так и выраженность побочных эффектов.

При одновременном приеме дофаминомиметиков и гипотензивных средств вероятность возникновения ортостатической гипотензии повышается, что иногда заставляет снижать дозу последних.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быканова Н.С., Пигарова Е.А. Гиперпролактинемия и беременность: основные достижения и нерешенные вопросы // Вестник репродуктивного здоровья. - 2011. - № 1. - С. 16-21.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К. и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // Проблемы эндокринологии. - 2013. - № 6. - С. 19-26.

3. Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю. Каберголин: 30-летнее единство опыта и доверия // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - № 6. - С. 45-49.

4. Иловайская И.А. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов // Фарматека: акушерство и гинекология. - 2012. - № 1. - С. 2-7.
5. Клиническая нейроэндокринология / Под ред. И.И. Дедова. - М.: УП Принт,

2011.

6. Banerjee A., Wynne K., Tan T. et al. High dose cabergoline therapy for resistant macroprolactinoma during pregnancy // Clin. Endocrinol. (Oxf.). - 2009. - Vol. 70. - N 5. - P. 812-813.

7. Bronstein M., Paraiba D., Jallad R. Management of pituitary tumors in pregnancy // Nat.Rev. Endocrinol. - 2011. - Vol. 7. - N 5. - P. 301-310.

8. Inancli S., Usluogullary A., Ustu Y. et al. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma // Endocrin. -

2013. - Vol. 44. - N 1. - P. 193-199.

9. Lebbe M., Hubinont C., Bernard P., Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinemic women // Clin. Endocrinol.

(Oxf.). - 2010. - Vol. 73. - N 2. - P. 236-242.

10. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol.

Metabol. - 2011. - Vol. 96. - P. 273-288.

11. Molitch M.E. Prolactinomas and pregnancy // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol.

Metabol. - 2011. - Vol. 25. - N 6. - P. 885-896.

12. Ono M., Miki N., Amano K. et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with microand macroprolactinomas // J. Clin. Endocrinology Metabol. - 2010. - Vol. 95. - P. 2672-2679.

13. Rabinovich I., Camara R., Garcia M., Ollero Garcia-Agullo D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinomas and hyperprolactinemia // Endocrinol. Nutr. -

2013. - Vol. 60. - N 6. - P. 308-319.

14. Shahzad H., Sheikh A., Sheikh L. Cabergoline therapy for macroprolactinoma during pregnancy: a case report // BMC Res. Notes. - 2012. - Vol. 31. - N 5. - P. 606.

Аналоги соматостатина

КЛАССИФИКАЦИЯ

Супрессивный эффект соматостатина на секрецию СТГ у больных акромегалией был установлен в середине 70-х гг. XX в. Нативный соматостатин быстро разрушают пептидазы, и его время полувыведения составляет всего несколько минут, что серьезно затрудняло его использование в качестве ЛС. Это послужило стимулом к созданию аналогов соматостатина.

Первый аналог соматостатина - октреотид, синтезированный в 1979 г., - начали использовать для лечения акромегалии с середины 80-х гг. XX в. (рис. 4.6). По своей ингибирующей активности он превосходит природный соматостатин в 45 раз. Неудобство в применении октреотида (необходимо вводить подкожно 3 раза в сутки) послужило толчком к созданию препаратов с более продолжительным действием.

t.me/medicina_free

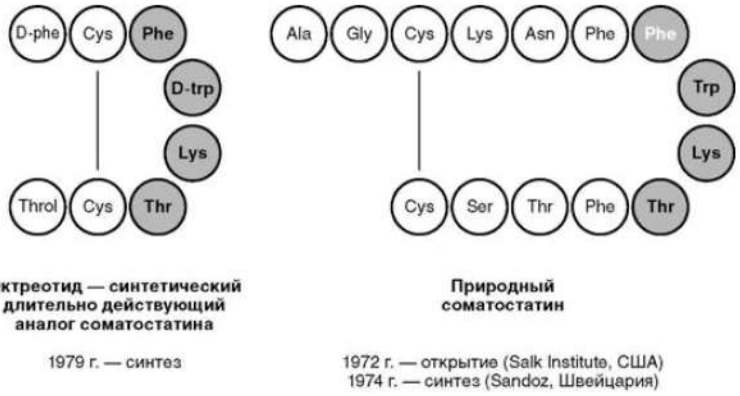


Рис. 4.6. Аминокислотная последовательность в молекуле октреотида

В 1993 г. был создан качественно новый препарат с лабораторным кодом BIM 23014, ланреотид (соматулин•, Ipsen Biotech) под международным некоммерческим названием **ланреотид.**

Ланреотид представляет собой циклический октапептид, в химической структуре которого присутствие группы 3- (2-naftyl) -D-Ala вне кольца привело к более высокой избирательности по отношению к соматостатиновым рецепторам по сравнению с нативным соматостатином и медленному ферментному расщеплению (рис. 4.7). Содержащийся внутри кольца D-триптофан приводит к стабилизации молекулы.

В 1994 г. создана пролонгированная форма октреотида - циклический октапеп-тид - сандостатин ЛАР•. Благодаря заключению активного вещества в специальные биополимерные микросферы (рис. 4.8) происходит постепенное высвобождение препарата сначала с поверхности, а затем из глубины микросфер, что обеспечивает его стабильную концентрацию в крови и угнетение секреции СТГ (рис. 4.9).

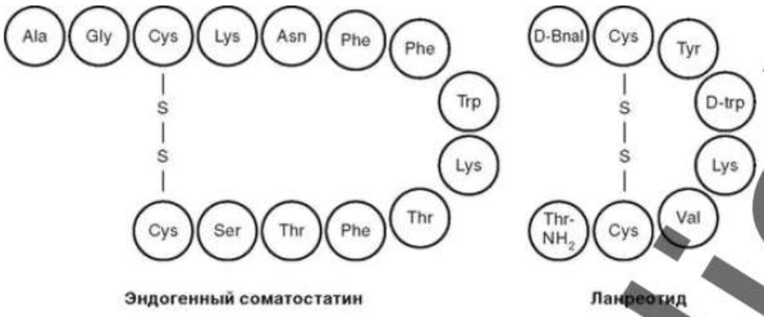


Рис. 4.7. Схематическое строение молекулы соматостатина и ланреотида

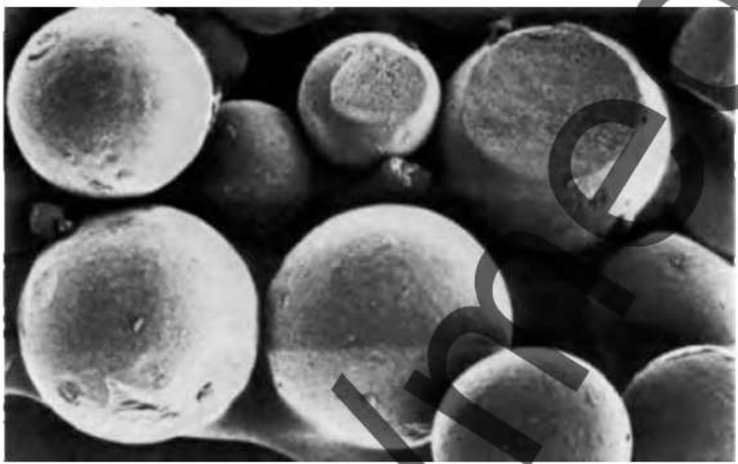


Рис. 4.8. Вид биополимерных микросфер Сандостатина ЛАР•

В начале 2000-х гг. была создана особая форма препарата - ланреотид (соматулин•) в виде готового водного раствора в специальном шприце для глубоких подкожных инъекций в трех концентрациях: 60, 90 и 120 мг. В зависимости от чувствительности пациента препарат применяется в дозе 60-120 мг с частотой введения 1 раз в 28-56 дней (рис. 4.10). Новый препарат упрощает процедуру инъекции, сокращает их количество (рис. 4.11).

В настоящее время проводятся клинические испытания в рамках многоцентровых международных исследований новых пролонгированных форм аналогов соматостатина, в частности мультили-гандного длительно действующего аналога соматостатина, пасиреотида ЛАР•.

В России зарегистрированы следующие препараты из группы аналогов сомато-статина:

• **октреотид:**

◊ **короткого** действия: Сандостатин• (Novartis, Швейцария), Октреотид•

(ЗАО «Фарм-Синтез» Россия), Октреотид ФСинтез• (ЗАО «Ф-Синтез»,

Россия), Октреотид• (компания «Деко», Россия); ◊ **пролонгированного** действия: Сандостатин ЛАР• (Novartis, Швейцария),

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Октреотид-депо• (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия), Октреотид-лонг ФС•

(ЗАО «Ф-Синтез», Россия);

• **ланреотид:**

◊ **короткого** действия: Соматулин• (Ipsen, Франция);

◊ **пролонгированного** действия: Соматулин Аутожель• (Ipsen, Франция);

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Эффекты соматостатина и его аналогов опосредованы специфическими мембранными рецепторами. Известно пять подтипов соматостатиновых рецепторов. В большинстве СТГ-продуцирующих аденом гипофиза выявляют V подтип (sst5) (до 81%), а также II (sst2) и III (sst3) подтипы (примерно в 45% случаев). Значительно реже обнаруживают I и IV подтипы. Наибольшим аффинитетом октреотид и ланреотид обладают к рецепторам соматостатина II и V подтипов, причем аффинитет к sst2 примерно в 10 раз больше, чем к sst5. Новый аналог соматостатина - пасиреотид (SOM230) - обладает высоким сродством к четырем из пяти типов соматостатиновых рецепторов (I, II, III и V типам) (рис. 4.12).

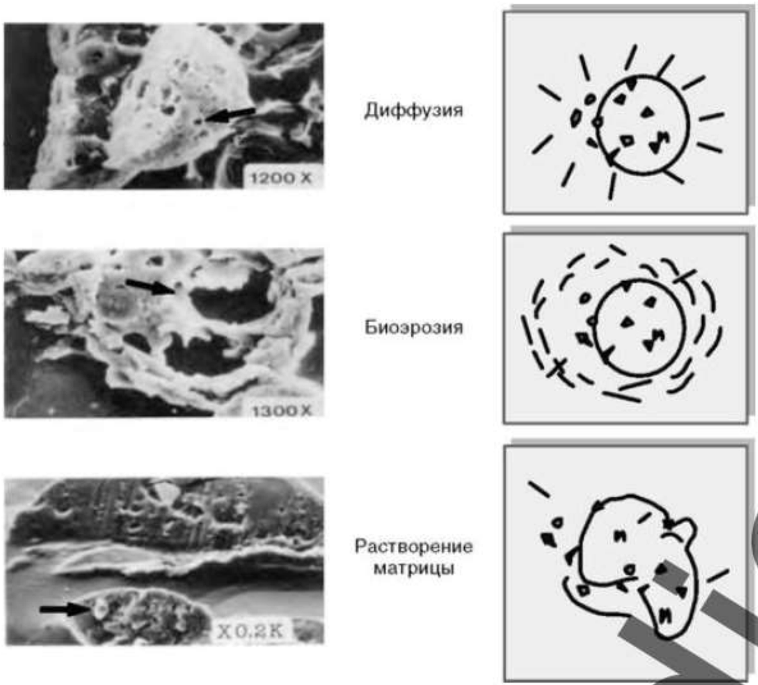


Рис. 4.9. Процесс биодеградации микросфер

- равномерный фармакокинетический профиль высвобождения не дает первоначальных пиков концентрации;
- доказанная эффективность на протяжении 28–56 дней;
- высокотехнологичный продукт — ноу-хау компании Ipsen (гель) — водный раствор ланреотида, без дополнительных ингредиентов, минимум аллергических реакций;
- по форме выпуска — единственный препарат на рынке, имеющий «ready to use» шприц (готовый к использованию);
- малый объем ведения геля (менее 0,5 мл) — более комфортно для пациентов;
- по способу введения — глубокие подкожные инъекции (короткая игла — 2 см)



Рис. 4.10. Соматулин Аутожель•



Рис. 4.11. Способ введения препарата Соматулин Аутожель•

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

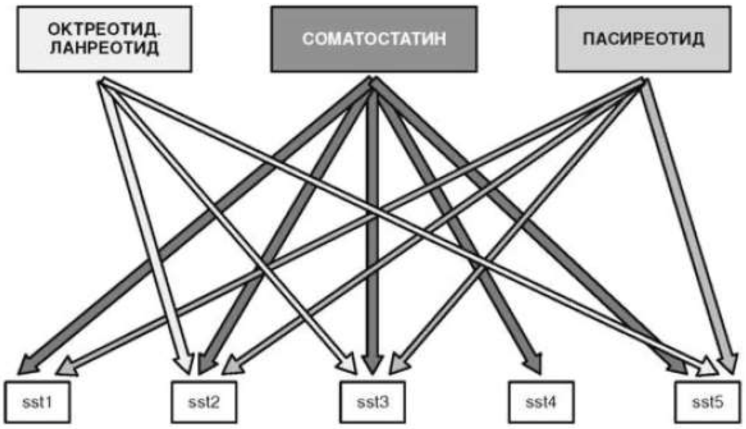


Рис. 4.12. Подтипы рецепторов соматостатина в соматотропиномах

Взаимодействуя со специфическими рецепторами соматостатина в различных тканях (в том числе в ЦНС и ЖКТ), препараты подавляют секрецию гормона роста, ТТГ, а также серотонина и пептидов, продуцируемых в гастроэнтеропан-креатической эндокринной системе. Кроме того, они подавляют базальную и стимулированную желудочную секрецию, включая ингибирование секреции соляной кислоты и пепсина, а также снижают моторику ЖКТ (вследствие угнетения высвобождения мотилина и непосредственного воздействия на гладкую мускулатуру через активацию аденилатциклазы).

Аналоги соматостатина оказывают вазоконстрикторное действие на артерии брюшной полости, снижая мезентериальный кровоток, а также уменьшают возврат крови в портальную систему и давление в воротной вене.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При подкожном введении октреотид за очень короткое время практически полностью попадает в системный кровоток. Максимальную концентрацию октре-отида в крови отмечают через 30 мин. Приблизительно 65% октреотида связано

с белками крови. Связывание с форменными элементами крови крайне незначительно. Объем распределения октреотида составляет около 14 л, общий клиренс 160 мл/мин, период полувыведения после подкожной инъекции 100 мин. После внутривенного введения выведение октреотида происходит в две фазы с периодами полувыведения 10 и 90 мин соответственно. Большая часть активного вещества выходит с калом, 32% - в неизмененном виде с мочой.

Высвобождение активного вещества из микросфер ланреотида происходит в две фазы: быстрого выброса пептида (с поверхности) и медленного выхода. Непосредственно после инъекции препарата наблюдают поступление активного вещества с поверхности микросфер, что обусловливает быстрый подъем концентрации ланреотида в крови через 2 ч после внутримышечного введения. Затем происходит медленное снижение уровня ланреотида в течение примерно 48 ч. Далее наблюдают постепенное высвобождение вещества из микросфер по мере их биологического распада, что приводит к новому подъему концентрации лан-реотида в крови и способствует сохранению его концентрации на уровне не менее 1 мкг/л на 9-14-е сутки после инъекции. Абсолютная биодоступность ланреотида составляет 29,4-62,8%. В последующем происходит постепенное, очень медленное снижение концентрации препарата со стабилизацией уровня в течение 7-9 дней с периодом полувыведения 5,2±2,5 сут. Благодаря такой фармакокинетике лан-реотид нужно вводить всего 2-4 раза в месяц (по 30 мг каждые 7, 10 или 14 дней)

(рис 4.13).

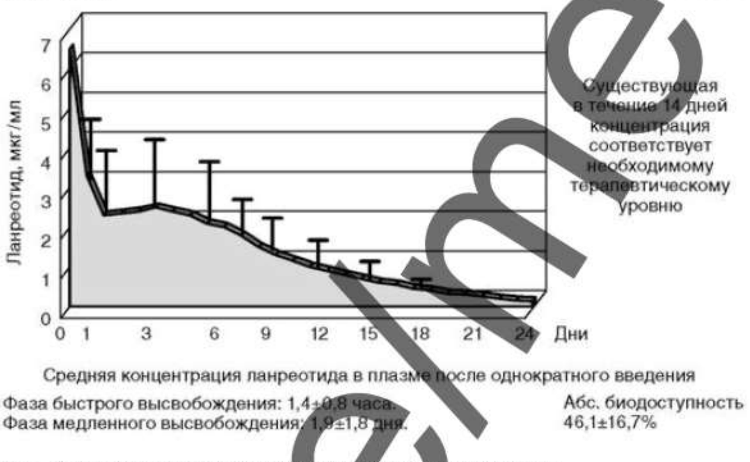


Рис. 4.13. Фармакокинетика соматулина аутожель•

После однократной внутримышечной инъекции октреотида (октреотида ЛАР•) в течение первого часа происходит высвобождение вещества с поверхности микросфер, дающее пиковое поступление свободного октреотида в системный кровоток. Затем в течение 24 ч высвобождение октреотида снижается, и в течение последующих 7 сут уровень октреотида в крови постепенно нарастает. После достижения терапевтической концентрации содержание октреотида в крови выходит на плато и держится на относительно стабильном уровне в течение 3-4 нед (рис. 4.14), что позволяет вводить препарат 1 раз в 28 дней.

Новая форма ланреотида - ланреотид (соматулин аутожель•) - состоит из суспензии ланреотида и воды, без дополнительных ингредиентов, с минимумом аллергических реакций.
Равномерный фармакокинетический профиль высвобождения не дает первоначальных пиков концентрации. Период полувыведения - примерно 4 нед.

Активность ланреотида (соматулин аутожель•) начинается с 1-го дня введения с незначительным начальным пиком концентрации. Терапевтический порог выдерживается в течение минимум 28 дней (рис. 4.15).

https://t.me/medicina_free

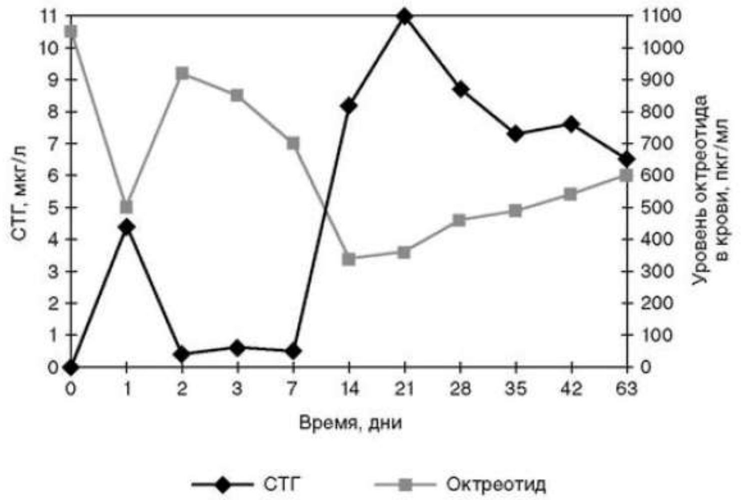


Рис. 4.14. Фармакокинетический профиль Сандостатина ЛАР®

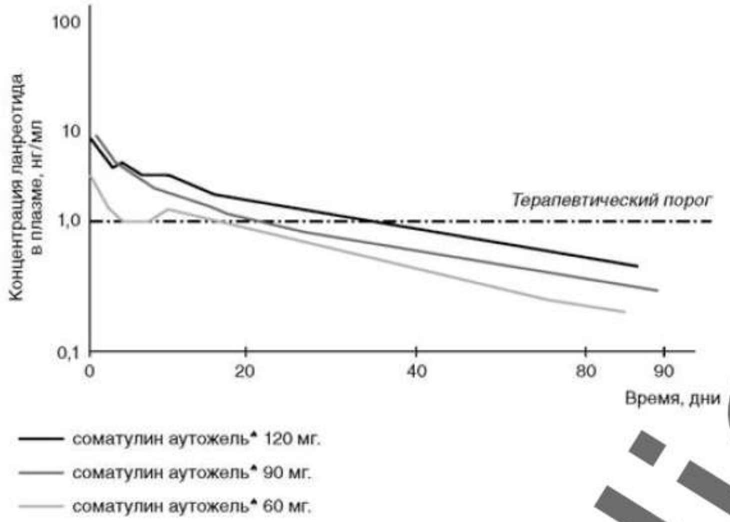


Рис. 4.15. Фармакокинетический профиль соматулина аутожель® 60, 90, 120 мг (глубокая п/к инъекция)

Вводят ланреотид (соматулин аутожель®) глубоко подкожно из уже готового заполненного шприца 1 раз в 28-56 дней.

ПОКАЗАНИЯ

Аналоги соматостатина - препараты первой линии в качестве медикаментозной терапии акромегалии (табл. 4.22).

Эффективны в отношении снижения уровней ИФР-1 и СТГ до нормальных значений приблизительно у 55% пациентов. Октреотид (октреотид ЛАР[Р]) и ланреотид (соматулин аутожель®) обладают сопоставимым профилем эффективности и безопасности. Способствуют уменьшению объема аденомы у 25-70% пациентов на 13-57% от исходного объема опухоли с большей эффективностью в случае применения в качестве первичной терапии *(de novo)*.

Эффективность терапии аналогами соматостатина рекомендовано оценивать не ранее чем через 6 мес от начала терапии. Терапия октреотидом короткого действия эффективна и может быть применена в случае необходимости проведения короткого курса лечения (в предоперационном периоде).

• Главное показание - в качестве дополнительной терапии при сохранении активности заболевания в исходе хирургического вмешательства.

• При макроаденоме гипофиза, низкой вероятности эффективности операции и отсутствии компрессии локальных структур возможно применение в качестве первичной лекарственной терапии как альтернативы хирургической операции.
• До операции для улучшения послеоперационных гормональных показателей.

• Аналоги соматостатина могут быть назначены, если операция противопоказана или ее проведение отложено из-за сопутствующих заболеваний.

• Аналоги соматостатина показаны в период до наступления максимального эффекта после лучевой терапии.

У большинства пациентов уже после первой инъекции препарата наблюдают заметное уменьшение головных болей, отечности кожи и мягких тканей, повышенного потоотделения и парестезий. Лечение аналогами соматостатина помогает скорректировать нарушения работы сердечно-сосудистой системы, также отмечают значительное уменьшение выраженности симптомов акромегалической кардиомиопатии, снижение АД, уменьшение левожелудочковой гипертрофии, улучшение функциональных гемодинамических параметров, уменьшение частоты ночных апноэ.

Таблица 4.22. Дозы и способы введения препаратов

Название препарата	Способ введения	Начальная доза	Максимальная доза
Октреотид	Подкожно	100 мкг 3 раза в сутки	500 мкг 3 раза в сутки
Октреотид (октреотид ЛАР[Р])	Внутримышечно	20 мг 1 раз в 4 нед	40 мг 1 раз в 4 нед
Ланреотид	Внутримышечно	30 мг 1 раз в 2 нед	30 мг 1 раз в нед

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Ланреотид (соматулин аутожель•)	Глубоко подкожно	60 мг 1 раз в 4 нед	120 мг 1 раз в 4 нед

Проба с октреотидом короткого действия

Цель: определение переносимости и степени чувствительности к препарату для оценки целесообразности применения терапии длительно действующими аналогами соматостатина.

Техника выполнения: в течение 3 дней проводится введение октреотида в дозе 100 мкг 3 раза в день подкожно с определением уровня ИФР-1 исходно и после окончания пробы.

Снижение уровня ИФР-1: <30% от исходного показателя - низкая чувствительность; на 30-60% - средняя чувствительность; >60% - высокая чувствительность. В то же время проведение пробы не считается строго обязательным, поскольку у части пациентов с отрицательным результатом теста длительное лечение аналогами соматостатина позволяет достичь ремиссии.

Октреотид пролонгированного действия

Независимо от цели назначения первичная доза октреотида пролонгированного действия составляет 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Контроль уровня СТГ и ИФР-1 проводится не ранее чем через 3 мес, оптимально - через 6 мес от начала терапии. В зависимости от достигнутых показателей СТГ и ИФР-1 решать вопрос о необходимости титрации дозы препарата (рис. 4.16).

• Уровень гормона роста ≤1,0 нг/мл. • Нормальный/низкий по отношению к нижней границе нормы уровень ИФР –1. • Контроль заболевания. Решить вопрос о снижении дозы октреотида ЛАР♠ до 10 мг в мес	• Уровень гормона роста ≤2,5 нг/мл. • Нормальный уровень ИФР –1. • Контроль заболевания. Поддерживать дозу октреотида ЛАР♠ на уровне 20 мг в мес	• Уровень гормона роста >2,5 мкг/л и/или повышенный уровень ИФР –1. • Заболевание не поддается контролю. Повышение дозы октреотида ЛАР♠ до 30 мг в мес. Если не удается достичь оптимального контроля при применении октреотида ЛАР♠ в дозе 30 мг в мес, может быть проведена оптимизация дозы до 40 мг в мес

Рис. 4.16. Схема титрации дозы пролонгированного октреотида

У молодых пациентов с большими опухолями, у которых вероятен субоптимальный ответ на октреотид пролонгированного действия в стандартной дозе, терапию следует начинать с дозы 40 мг.

Каждая инъекция ланреотида (соматулина аутожель•) производится глубоко подкожно из готового к использованию шприца: для дозировки 90 мг - 1 раз в 28 дней; для дозировки 120 мг - 1 раз в 28, 42 или 56 дней.

Схема титрации. Первые три инъекции ланреотида (соматулина аутожель•) назначаются в дозе 90 мг или 120 мг 1 раз в 28 дней, после чего в зависимости от достигнутого уровня СТГ, ИФР-1 и динамики клинических симптомов препарат назначается в дозе 120 мг 1 раз в 28, 42 или 56 дней. При этом 120 мг лан-реотида (соматулина аутожель•) 1 раз в 56 дней эквивалентно 10 мг октреотида 1 раз в 28 дней; 120 мг ланреотида (соматулина аутожель•) 1 раз в 42 дня - 20 мг октреотида 1 раз в 28 дней и 120 мг ланреотида (соматулина аутожель•) 1 раз в 28 дней - 30 или 40 мг октреотида 1 раз в 28 дней. Этим же принципом соответствия интервалов введения ланреотида (соматулина аутожель•) 120 г и дозировок октреотида следует руководствоваться при переводе пациентов с одного аналога соматостатина на другой.

У пациентов с непереносимостью или при недостаточной эффективности одного из аналогов возможно эффективное и безопасное применение другого препара-

та из класса аналогов соматостатина. Помимо отсутствия потери эффективности терапии при смене препарата, в некоторых случаях показано преимущество перевода пациентов с одного аналога соматостатина на другой (с октреотида на лан-реотид или наоборот).

Факторами, обусловливающими низкую чувствительность к терапии аналогами соматостатина, являются:
• низкая степень экспрессии sst2a и низкое соотношение sst2/sst5;

• наличие AIP-мутации (молодой возраст, инвазивные макроаденомы, FIPA);

• низкая степень экспрессии AIP (в спорадических аденомах), при которой чувствительность к терапии составляет всего 22%, тогда как при высокой экспрессии данный показатель составляет 65%.

При **опухолях, продуцирующих соматолиберин,** использование аналогов соматостатина также эффективно снижает уровни СТГ и ИФР-I, а также устраняет симптомы акромегалии.

При **випомах** (опухолях, продуцирующих вазоинтестинальный пептид) благодаря использованию аналогов соматостатина у большинства пациентов отмечают уменьшение тяжелой секреторной диареи, что способствует нормализации водно-электролитного баланса. У некоторых больных наблюдают замедление или остановку прогрессии опухоли и даже уменьшение ее размеров, особенно метастазов в печени.

При **глюкагономах** в большинстве случаев происходит уменьшение некро-тизирующей мигрирующей сыпи, течение СД не улучшается. При **синдроме Золлингера-Эллисона (гастринома)** отмечают снижение продукции соляной кислоты в желудке, что может уменьшить диарею. Применение аналогов сомато-статина при **инсулиномах** способствует восстановлению и поддержанию нормо-гликемии. При **карциноидных опухолях** октреотид также помогает купировать симптомы заболевания (приливы, диарею и др.). При **АКТГ-эктопированном синдроме** октреотид, особенно в сочетании с ингибиторами стероидогенеза, успешно устраняет гиперкортизолемию.

Октреотид можно применять у пациентов с СД для купирования **диареи, обусловленной автономной диабетической нейропатией.**

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Пасиреотид (сигнифор•, Novartis, Швейцария), пасиреотид ЛАРᵖ с учетом чувствительности к большинству подтипов соматостатиновых рецепторов потенциально рассматривают в качестве высокоэффективного препарата для лечения акромегалии, синдрома Кушинга и НЭО ЖКТ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказанием к использованию аналогов соматостатина считают повышенную чувствительность к компонентам препарата.

В связи с отсутствием клинического опыта применения данных ЛС при беременности и лактации прием препаратов у этих групп пациентов возможен только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца.

В настоящее время по риску применения во время беременности октреотид относят к классу B, поэтому его использование допустимо при наличии соответствующих показаний.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Лечение аналогами соматостатина во многом ограничено частым развитием побочных эффектов. Примерно у трети пациентов возникают **нарушения со стороны ЖКТ,** возможно появление тошноты, рвоты, анорексии, спастических болей в животе, ощущения вздутия живота, избыточного газообразования, жидкого

стула, диареи и стеатореи. Значительно реже наблюдают явления, напоминающие острую кишечную непроходимость, в отдельных случаях развитие острого гепатита без холестаза, а также гипербилирубинемию в сочетании с увеличением активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы и в меньшей степени трансаминаз. Обычно эти нарушения возникают в первые недели лечения, после чего они могут спонтанно исчезнуть.

Кроме того, октреотид снижает сократимость желчного пузыря после еды и замедляет его опорожнение. В связи с этим в течение первых 18 мес лечения примерно у 25% пациентов возникают **бессимптомные камни желчного пузыря** или **били-арный сладж.** Соответственно до лечения и каждые 6 мес на фоне приема препарата необходимо проведение УЗИ желчного пузыря. При появлении камней вопрос о продолжении лечения решают индивидуально в зависимости от соотношения пользы терапии и риска, связанного с осложнениями желчнокаменной болезни.

Возможно развитие **гипергликемии,** обычно после приема пищи, что обусловлено подавлением секреции инсулина, реже и при длительном применении возникает персистирующая гипергликемия. В связи с этим при СД необходим тщательный контроль уровня глюкозы в плазме крови, при инсулинотерапии - корректировка доз.

Иногда возникают различные **местные реакции.** В месте инъекции возможно появление боли, зуда или жжения, красноты и припухлости.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При совместном применении октреотида с инсулином, пероральными гипогли-кемическими средствами, β-адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, средствами, влияющими на водно-электролитный баланс, может возникнуть необходимость в корректировке их доз. В частности, совместный прием октреотида с β-адреноблокаторами вызывает существенное уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Кроме того, октреотид уменьшает всасывание циклоспорина и замедляет всасывание циметидина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Марова Е.И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Пособие для врачей. - Тверь: Триада, 2006. - 48 с.

2. Дедов И. И., Молитвословова Н. Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Федеральные клинические рекомендации // Проблемы эндокринологии. - 2013. - № 6. - С. 4-18.

3. Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Пособие для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М., 2012.

4. Молитвословова Н.Н., Рожинская Л. Я, Мельниченко Г.А. Российский консенсус по диагностике, лечению и мониторингу акромегалии (проект) // Проблемы эндокринологии. - 2007. - Т. 53. - № 4. - С. 37-42.

5. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Литтера, 2006. -

1114 с.

6. American Association of Clinical Endocrinologists. AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly // Endocrine practice. - 2004. - Vol. 10. - P. 213-225.

7. Caron P., Beckers A., Cullen D.R. et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (Lanreotide autogel) in the management of acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol. 87. - P. 99-104.

8. Caron P., Bevan J., Clermont A., Maisonobe P. Early and sustained tumour volume reduction and GH/IGF1 control in patients with GH-secreting pituitary macroadenoma primarily treated with lanreotide Autogel 120 mg for 48 weeks: the PRIMArYS study / The 15th European congress of Endocrinology, 2013.

9. Chanson P., Boerlin V., Ajzenberg C. et al. Comparison of octreotide acetate LAR and lanreotide SR in patients with acromegaly // Clin. Endocrinol. - 2000. - Vol. 53. - P. 577-586.

10. Cozzi R., Attanasio R., Montini M. et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? // J. Clin.

Endocrinol. Metab. - 2003. - Vol. 88. - P. 3090-3098.

11. Davis S.N., Granner D.K. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas // The Pharmacologic Basis of Therapeutics. - 10th ed. - New York:

McGraw-Hill, 2001. - P. 1679-1714.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

12. Freda P.U. Somatostatin analogs in acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol. 87. - P. 3013-3018.

13. Giustina A., Barkan A., Casanueva F.F. et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2000. - Vol. 85. - P. 526-529.
14. Katznelson L., Atkinson J.L., Cook D.M. et al. AACE Acromegaly Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly-2011 update: executive summary // Endocr. Pract. - 2011. - Vol. 17 (4). - P. 636-646.

15. Melmed S. Medical progress: Acromegaly // N. Engl.J. Med. - 2006. - Vol. 355. -

P. 2558-2573.

16. Melmed S., Casanueva F., Cavagnini F. et al. Consensus statement: medical management of acromegaly // Eur.J. Endocrinol. - 2005. - Vol. 153. - P. 737-740.

17. Melmed S., Casanueva F.F., Cavagnini F. et al. Guidelines for acromegaly management // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol. 87. - P. 4054-4058.

18. Melmed S., Casanueva F.F., Klibanski A. et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications // Pituitary. - 2012. [Epub ahead of print].

19. Melmed S., Cook D., Schopohl J. et al. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension // Pituitary. - 2010. - Vol. 13 (1). - P. 18-28.

20. Melmed S., Sternberg R., Cook D. et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2005. -

Vol. 90. - P. 4405-4410.

21. Ronchi C.L., Boschetti M., Degli E.C. et al. Italian Multicenter Autogel Study Group in Acromegaly. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). - 2007. - Vol. 67 (4). - P. 512-509.
22. Schopohl J., Strasburger C.J., Caird D. et al.; German Lanreotide Study Group. Efficacy and acceptability of lanreotide Autogel® 120 mg at different dose intervals in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. -

2011. - Vol. 119 (3). - P. 156-62.

23. Wass J. Handbook of Acromegaly. - Bristol: BioScientifika, 2001. - 95 p.

Глюкокортикоиды и минералокортикоиды

Сфера применения глюкокортикоидов в современной клинической медицине чрезвычайно широка. На сегодня это самые мощные противовоспалительные средства, ежедневно спасающие жизнь тысячам людей. Но врачи-эндокринологи нередко сталкиваются с этими ЛС в другой ситуации, когда необходимо назначить заместительную кортикостероидную терапию при недостаточности надпочечни-

ков. Очевидно, что использование ЛС для решения последней задачи принципиально отличается от их применения в качестве противовоспалительных средств и заслуживает отдельного подробного обсуждения.

Первые попытки создать ЛС для ЗГТ гипокортицизма предпринимались еще во второй половине XIX в. Пациентам с болезнью Аддисона (недостаточностью надпочечников) назначали сырой или высушенный надпочечник животных, водный, спиртовой и глицериновый экстракт целых надпочечников, однако клиническая эффективность этих ЛС была невысока.

В конце 20-х гг. XX в. с успехом начали использовать экстракт коры надпочечников (кортин). Дополнительно больным рекомендовали принимать 10 г поваренной соли либо 1 л так называемого эликсира Аддисона (10 г поваренной соли и 5 г лимоннокислого натрия в 1 л воды с фруктовым соком).

В 1937 г. из экстракта коры надпочечников был выделен основной глюко-кортикоид надпочечников человека - кортизол (средство получило название «гидрокортизон»). Сначала его применяли только для лечения болезни Аддисона, но в конце 40-х гг. будущий лауреат Нобелевской премии Хенч предложил использовать глюкокортикоиды для лечения ревматоидного артрита. С этого момента в ревматологии открылась новая эра, и сразу же возникла необходимость в ЛС с максимально выраженными глюкокортикоидными и минимально выраженными минералокортикоидными свойствами. В 1955 г. путем введения двойной связи между 1-м и 2-м атомами стеранового скелета был синтезирован преднизолон, а вскоре и все остальные современные глюкокортикоиды.

В 1937 г., помимо кортизола, был получен и дезоксикортон - средство, обладающее высокой минералокортикоидной активностью. Дезоксикортон практически полностью метаболизируется в печени при первом прохождении, поэтому были предложены масляные растворы дезоксикортона для внутримышечного и подкожного введения. К сожалению, применение ЛС нередко сопровождалось передозировками, постинъекционными абсцессами. В связи с этим была разработана сублингвальная форма дезоксикортона.

В 1953 г. был синтезирован 9α-фторкортизол (ЛС получило название «флудро-кортизон»), который, с одной стороны, эффективен при приеме внутрь, а с другой - обладает мощным минералокортикоидным действием, сопоставимым с аль-достероном, тогда как биологическая активность дезоксикортона по сравнению с альдостероном в 30 раз меньше. Именно поэтому к настоящему моменту флудро-кортизон полностью вытеснил дезоксикортон, который больше не применяется в качестве ЗГТ при первичной НН.

Следует отметить, что естественный альдостерон не может использоваться для проведения заместительной минералокортикоидной терапии, потому что полностью метаболизируется при первом прохождении через печень (как и дезокси-кортон) и слишком дорог.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Глюкокортикоиды оказывают действие при связывании с внутриклеточными стероидными рецепторами, при этом они осуществляют регуляцию экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Неактивные глюкокортикоидные рецепторы существуют в форме гетероо-лигомерных комплексов, в состав которых, помимо самого рецептора, входят белки теплового шока *(heatshockprotein),* различные виды РНК и другие структуры. С-конец рецептора связан с крупным белковым комплексом, включающим 2 субъединицы белка *heatshockprotein-90.* Этот белок необходим для конформа-ционных изменений молекулы рецептора, способствующих приобретению сродства к кортизолу. После связывания кортизола с рецептором *heatshockprotein-90* отщепляется, а образовавшийся комплекс «гормон - рецептор» проникает в ядро и действует на определенные участки ДНК. Глюкокортикоиды обладают как прямым, так и опосредованным действием. Внутри клетки глюкокортикоидные рецепторы образуют димер, связывающийся с участками ДНК, получившими название глюкокортикоид-отвечающих элементов. Последние расположены в промоторном участке стероид-отвечающего гена.

Кроме того, глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции, или ядерными факторами. Ядерные факторы, такие как активированный белок фактора транскрипции (АР-1) и *NF-kB,* являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеинов.

Глюкокортикоиды обеспечивают адаптацию организма к стрессорным воздействиям из внешней среды. Происходит это за счет многостороннего влияния на обмен веществ.

Глюкокортикоиды - контринсулярные гормоны, поэтому способствуют развитию гипергликемии. Во-первых, они стимулируют печеночный глюконеогенез, а во-вторых, усиливают катаболизм белков, тем самым стимулируя высвобождение аминокислот - субстратов глюконеогенеза из периферических тканей. Кроме того, глюкокортикоиды помогают другим гормонам стимулировать ключевые метаболические процессы, в том числе глюконеогенез, с максимальным эффектом (пермиссивное действие глюкокортикоидов).

Глюкокортикоиды усиливают липолитическое действие катехоламинов и гормона роста, а также снижают потребление глюкозы жировой тканью. В избыточном количестве глюкокортикоиды стимулируют липолиз в одних частях тела (конечности) и липогенез в других (лицо, туловище) и приводят к возрастанию уровня свободных жирных кислот в плазме крови.

На обмен белков глюкокортикоиды оказывают анаболическое действие в печени и катаболическое - в мышцах, жировой и лимфоидной ткани, коже, костях. Они тормозят рост и деление фибробластов, образование коллагена, за счет чего нарушают репаративную фазу воспаления.

Как уже отмечалось, глюкокортикоиды обладают выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, на чем и основано их применение при многих заболеваниях.

В системе «гипоталамус - гипофиз - надпочечники» действует классический принцип «отрицательной обратной связи», в соответствии с которым глюко-кортикоиды подавляют образование кортикотропин-рилизинг-гормона и АКТГ. Глюкокортикоиды обладают различной АКТГ-подавляющей активностью.

В отличие от глюкокортикоидных рецепторов, распространенных по всему организму, альдостероновые рецепторы сосредоточены преимущественно в области дистальных извитых канальцев нефрона. Глюкокортикоиды обладают высоким аффинитетом не только к собственным, но и к альдостероновым рецепторам. Однако фермент 11β-гидроксистероиддегидрогеназа, присутствующий в почках, превращает кортизол в биологически малоактивный кортизон. Из всех глюкокор-тикоидов только альдостерон и флудрокортизон не подвергаются инактивации, что обусловливает их высокую минералокортикоидную активность. Интересно, что флудрокортизон обладает в 200-400 раз большей минералокортикоидной активностью, чем кортизол, хотя отличается от последнего всего одним атомом фтора. Именно этот атом фтора защищает флудрокортизон от действия 11β-гид-роксистероиддегидрогеназы и позволяет тому стимулировать альдостероновые рецепторы (табл. 4.23).

Основной функцией минералокортикоидов считают задержку в организме натрия и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды. Главный орган-мишень для минералокортикоидов - почка, где они усиливают активную реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках путем стимуляции экспрессии гена Na^+/K^+-АТФазы. Кроме того, минералокор-тикоиды способствуют выделению почками ионов калия, водорода и аммония. При реабсорбции двух ионов натрия выделяется один ион калия.

Таблица 4.23. Сравнительная активность глюкокортикоидов

ЛС	Стандартная табле-тированная форма, эквивалентная по глю-кокортикоидной активности, мг	Глюкокорти-коидная	Минералокор-тикоидная	АКТГ-подавляющая
Гидрокортизон	20	1	1	+
Кортизон	25	0,8	1	+
Преднизолон	5	4	0,5	+
Метилпреднизолон	4	5	0,1	+
Дексаметазон	0,5	30	0,05	+++
Флудрокортизон	0,1	15	150	-

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Современные глюкокортикоиды хорошо всасываются в ЖКТ. Пища мало влияет на абсорбцию ЛС. Внутривенные, внутримышечные и другие пути введения врачи-эндокринологи практически не используют, за исключением терапии острой надпочечниковой недостаточности (ОНН), когда гидрокортизон необходимо вводить парентерально.

Глюкокортикоиды, как и большинство гормонов, активно связываются с белками плазмы. Бóльшая часть кортизола (80%) связана со специфическим глюкокортикоид-связывающим глобулином - транскортином. Альбумин - это второй по важности транспортный белок. Он обладает низкой аффинностью, но значительно большей емкостью за счет высокой концентрации в плазме крови. С альбумином связывается небольшая часть кортизола и до 70% синтетических глюкокортикоидов. Сродство разных глюкокортикоидов к транспортным белкам обусловливает относительную активность и длительность действия ЛС (например, дексаметазон в меньшем количестве связан с белками плазмы, что отчасти объясняет его большую биологическую активность, чем у кортизола).

Несмотря на короткие периоды полувыведения, биологический эффект глюко-кортикоидов сохраняется длительное время (табл. 4.24).

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Таблица 4.24. Некоторые фармакокинетические параметры глюкокортикоидов

ЛС	Период полувыведения из плазмы, ч	Период полувыведения из тканей, ч
Гидрокортизон	0,5-1,5	8-12
Кортизон	0,7-2,0	8-12
Преднизолон	2-4	18-36
Метилпреднизолон	2-4	18-36
Флудрокортизон	3,5	18-36
Дексаметазон	5	36-54

По продолжительности действия выделяют:

• глюкокортикоиды короткого действия (гидрокортизон, кортизон);

• глюкокортикоиды средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон, флудрокортизон);

• глюкокортикоиды длительного действия (дексаметазон). Глюкокортикоиды - это гидрофобные соединения, поэтому они сначала фильтруются почками, а затем почти полностью реабсорбируются обратно.

Метаболизм глюкокортикоидов происходит в печени. Например, кортизол проходит последовательное восстановление до дигидрокортизола, затем до тетраги-дрокортизола, а небольшая его часть, окисляясь, превращается в кортизон. Затем тетрагидрометаболиты подвергаются конъюгации в положении C_3 с глюкуронидом или сульфатом. Другие глюкокортикоиды метаболизируются подобным образом.

Около 70% конъюгированных стероидов выводится с мочой, 20% - с калом, а оставшаяся часть - через кожу и с другими биологическими жидкостями.

ПОКАЗАНИЯ

Заместительная кортикостероидная терапия первичной ХНН включает комбинированное назначение ЛС преимущественно с глюкокортикоидной активностью и ЛС с высокой минералокортикоидной активностью. Монотерапия глю-кокортикоидами в этой ситуации недостаточно эффективна.

В качестве минералокортикоида в настоящее время используют только одно ЛС - флудрокортизон. Он назначается 1 раз в сутки в дозе 0,05-0,10 мг (максимально 0,2 мг), так как в физиологических условиях суточные колебания секреции альдостерона отсутствуют. Глюкокортикоидными эффектами флудрокортизона на практике можно пренебречь, поскольку они проявляются лишь при дозе более 0,5 мг/сут. Глюкокортикоидный эффект 1 мг флудрокортизона эквивалентен 20 мг гидрокортизона.

В качестве глюкокортикоидов назначают различные средства. Наиболее часто используют ЛС короткого действия (двухили трехразовый режим) и ЛС средней продолжительности действия (двухразовый режим), реже назначают ЛС длительного действия (1 раз в сутки, на ночь).

Гидрокортизон по своей структуре полностью идентичен естественному корти-золу. Заместительную дозу гидрокортизона определяют из расчета физиологической секреции в норме 6,8 мг/м^2 у детей и 5,7 мг/м^2 у взрослых. Таким образом, у взрослых обычная доза гидрокортизона составляет 20-30 мг/сут. Кортизон биологически инертен и только после попадания в печень превращается в кортизол, в связи с чем предпочтение отдают гидрокортизону. Терапевтический диапазон гидрокортизона и кортизона измеряют десятками миллиграммов, что позволяет точнее подбирать дозу каждому пациенту.

ЛС выбора у детей и подростков считают именно гидрокортизон, поскольку на фоне терапии синтетическими ЛС в ряде исследований была выявлена задержка роста детей.

К сожалению, малая продолжительность действия гидрокортизона и кортизона вызывает значительные колебания уровня ЛС в крови, приводя к развитию неприятных для больного симптомов (например, к утренней слабости).

Большая продолжительность действия - преимущество таких ЛС, как пред-низолон, метилпреднизолон и дексаметазон. Поэтому их следует использовать, если пациент предъявляет типичные жалобы на фоне терапии гидрокортизоном или кортизоном.

В связи с более выраженной АКТГ-подавляющей активностью (особенно у дек-саметазона) синтетические глюкокортикоиды эффективнее устраняют гиперпигментацию кожи. По той же причине эти ЛС следует предпочесть при вторичных

аденоматозных изменениях кортикотрофов и вторичных кортикотропиномах гипофиза. Отрицательным свойством перечисленных ЛС считают их относительно узкий терапевтический диапазон.

Для предотвращения декомпенсации заболевания и развития ОНН при возникновении различных заболеваний, проведении оперативных вмешательств дозу глюкокортикоидов необходимо увеличивать, как правило, в 2 раза и иногда переходить на парентеральное введение.

ЗГТ вторичной ХНН основана на монотерапии глюкокортикоидами, так как секреция минералокортикоидов не зависит от наличия АКТГ.

В клинической практике для компенсации НН применяются препараты гидрокортизона, кортизона ацетата и их полусинтетических производных (пред-низолон). Гидрокортизон в таблетированном виде для приема внутрь (кортеф•) является препаратом выбора в лечении НН. Особенностью полусинтетических глюкокортикоидов является меньшее связывание с белками крови по сравнению с препаратами кортизона и гидрокортизона. Этим объясняется их более высокая глюкокортикоидная активность и более медленная элиминация из организма. Использование для лечения вторичной НН полусинтетических глюкокорти-коидов дексаметазона (дексазона•), метилпреднизолона (метипреда•) и других нежелательно, так как спектр биологических свойств этих препаратов существенно отличается от физиологического и не обеспечивает все необходимые потребности организма. Эти препараты с успехом применяются в других лечебных целях.

При легкой форме заболевания, т.е. у больных с частичным дефицитом АКТГ и/или без клинической симптоматики НН при повседневных эмоциональных и физических нагрузках, бывает достаточным применение глюкокортикоидов только в стрессовых ситуациях и/или при повышенных нагрузках. Если есть слабость и снижение аппетита в обычных ситуациях, рекомендуют прием небольших доз глюкокортикоидов в постоянном режиме:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• гидрокортизон (кортеф•) по 2,5-5 мг или кортизона ацетат по 6,25-12,5 мг в один прием (после завтрака).

При среднетяжелом и тяжелом течении вторичной НН необходим двух-или трехкратный прием глюкокортикоидов за сутки, 2/3 суточной дозы необходимо принимать в первой половине дня. Примерные схемы применения глюкокор-тикоидов в таких случаях:

• гидрокортизон (кортеф•) по 5-10 мг после завтрака, по 2,5-5 мг во второй половине дня (в 16:00-17:00, после полдника);

• гидрокортизон (кортеф•) по 10 мг после завтрака, по 2,5-5 мг после обеда, по 2,5-5 мг после ужина;

• кортизон по 12,5 мг после завтрака, кортизон по 6,25-12,5 мг во второй половине дня (в 16:00-17:00, после полдника);

• кортизон по 25 мг после завтрака, кортизон по 6,25-12,5 мг после обеда, кортизон по 6,25 мг после ужина.

При вторичном гипокортицизме для обеспечения физиологических потребностей организма в большинстве случаев является достаточной суточная доза гидрокортизона (кортефа•) 20 мг (0,30 мг/кг массы тела) или кортизона ацетата 25 мг (0,35 мг/кг массы тела).

Если в перерывах между приемом препарата с коротким сроком действия [гидрокортизон (кортеф•), кортизона ацетат] пациент чувствует себя плохо: беспокоят слабость, немотивированная утомляемость, тошнота, то оправданно назначение полусинтетического глюкокортикоида более длительного действия - преднизолон или комбинация преднизолона и гидрокортизона/кортизона ацетат. Например:

• преднизолон по 2,5-5 мг утром после завтрака;

• преднизолон по 2,5 мг утром после завтрака, гидрокортизон (кортеф•) по 5 мг во второй половине дня.

В стрессовых ситуациях (при тяжелых эмоциональных перегрузках, присоединении интеркуррентных заболеваний, травмах) требуется увеличение дозы перо-ральных глюкокортикоидов в 2-3 раза, или обычный прием таблетированных глюкокортикоидов дополняют внутримышечным введением препаратов: гидрокортизона натрия сукцината по 50 мг 1-2 раза в день. При отсутствии аппетита или появлении рвоты обязательно нужно проводить внутримышечные инъекции гидрокортизона по 50-75 мг до 4 раз в день в зависимости от состояния, при отсутствии улучшения в течение 1-2 дня рекомендована госпитализация. При развитии декомпенсации НН пациентам с тяжелой формой заболевания требуется проведение интенсивного лечения в условиях специализированного стационара. Возврат к обычной схеме приема препаратов происходит быстро, как только ликвидирован стресс.

Перед проведением планового оперативного вмешательства, даже при отсутствии признаков декомпенсации заболевания, больные должны получать глю-кокортикоиды парентерально: при малом оперативном вмешательстве и возможности принимать пищу достаточно к обычной схеме приема препаратов добавить гидрокортизон 50 мг в/м вечером накануне операции и 50 мг в/м утром в день операции, при необходимости можно продолжить инъекции гидрокортизона 25-50 мг в/м 1-2 дня после операции; при оперативном вмешательстве, исключающем прием пищи, гидрокортизон 50 мг вводят в/м каждые 6 ч 4 раза в день, начиная с вечера накануне оперативного вмешательства и в течение 2-3 дней в послеоперационном периоде. При значительных оперативных вмешательствах необходимо внутривенное введение кортикостероидов во время операции, при необходимости можно продолжить в первые дни послеоперационного периода [гидрокортизон (солу-кортеф•) 100 мг в/в каждые 6-8 ч]. Затем постепенно доза кортикостероидов снижается, и пациент переходит на обычную пероральную терапию.

ЛС выбора для лечения **ОНН** считают гидрокортизон, вводимый внутривенно. В дозах более 100 мг/сут он обеспечивает как глюко-, так и минералокортикоид-ный эффект.

При ВДКН глюкокортикоиды назначают, чтобы решить две основные задачи: восполнить дефицит эндогенных гормонов, образовавшийся в результате дефекта фермента стероидогенеза, и подавить избыточную секрецию АКТГ, вызывающую гиперсекрецию андрогенов.

При дефиците 21-гидроксилазы для подавления гиперсекреции АКТГ используют глюкокортикоиды. У детей младшего возраста рекомендуют назначать гидрокортизон, а преднизолон и дексаметазон использовать лишь у подростков с почти закрытыми зонами роста.

При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы требуется дополнительное назначение минералокортикоидов (флудрокортизона).

При неклассической форме дефицита 21-гидроксилазы глюкокортикоиды показаны лишь при выраженных признаках гиперандрогении (гирсутизме, олигоме-норее). ЗГТ минералокортикоидными ЛС этим больным не требуется. Также нет необходимости повышать дозу глюкокортикоидов в ургентных ситуациях.

Во время беременности женщины как с классической, так и неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы должны получать глюкокортикоиды, не проникающие через плацентарный барьер (гидрокортизон, преднизолон).

Лечение других вариантов ВДКН проводят по тем же принципам, что и лечение дефицита 21-гидроксилазы. ЗГТ минералокортикоидными ЛС необходима при липоидной гиперплазии надпочечников и дефиците 3β-ГСД.

В отличие от вышеописанных заболеваний, при лечении **подострого тире-оидита** глюкокортикоиды используют в качестве противовоспалительного ЛС. Обычно назначают преднизолон в дозе 30-60 мг до полного исчезновения болевого синдрома, нормализации температуры тела и снижения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) с последующим постепенным снижением дозы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказаний к назначению ЗГТ глюкокортикоидами не существует, так как отсутствие в организме достаточного количества глюкокортикоидов может привести к летальному исходу. В связи с индивидуальной непереносимостью могут быть противопоказаны отдельные ЛС.

У детей не рекомендуют использовать синтетические ЛС пролонгированного действия (преднизолон, дексаметазон), поскольку они вызывают задержку роста.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

https://t.me/medicina_free

Как правило, при использовании заместительных доз ЛС побочные эффекты почти не встречаются. Нежелательные реакции развиваются либо при передозировке, либо при чрезмерном снижении дозы.

Для передозировки флудрокортизоном характерно развитие гипокалиемии и отеков. При недостатке флудрокортизона отмечают постуральную гипотензию и мышечную слабость.

Необходимо помнить, что при беременности необходимая доза флудрокортизона может возрастать. Это связано с тем, что во время беременности значительно повышается уровень прогестерона - антагониста минералокортикоидных рецепторов. Иногда дозу флудрокортизона приходится увеличивать в летнее время (особенно в условиях жаркого климата) из-за больших потерь с потом натрия и воды.

Отсутствие подходящих объективных критериев адекватности заместительной глюкокортикоидной терапии и суточные колебания секреции глюкокортикоидов в физиологических условиях создают большие трудности в лечении и обусловливают развитие побочных эффектов.

Например, короткий период полувыведения гидрокортизона нередко становится причиной утренней слабости. Утренняя слабость - характерная жалоба пациентов, принимающих кортизон и даже преднизолон в качестве ЗГТ. Некоторые исследователи указывают на то, что на фоне глюкокортикоидов короткого действия могут возникать хроническая гиперсекреция АКТГ, стойкая гиперпигментация кожи и вторичные кортикотропиномы гипофиза (очень редко).

С другой стороны, длительно действующий дексаметазон у части пациентов вызывает бессонницу, повышенный аппетит в течение дня, задержку роста (у детей).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Глюкокортикоиды взаимодействуют со множеством ЛС.

Антациды уменьшают всасывание глюкокортикоидов при приеме внутрь.

Барбитураты, рифампицин, фенитоин (дифенин•), карбамазепин, дифенгидра-мин увеличивают скорость биотрансформации глюкокортикоидов за счет повышения активности соответствующих ферментных систем печени, а изониазид и эритромицин, наоборот, замедляют биотрансформацию.

Эстрогены стимулируют продукцию транскортина в печени, в связи с чем снижают клиренс глюкокортикоидов.

Диуретики и амфотерицин В при совместном приеме с глюкокортикоидами повышают опасность развития гипокалиемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гончаров Н.П., Колесников Г.С. Глюкокортикоиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. - М.: Адамантъ, 2002.

2. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. - М.: Знание-М, 2002.

3. Клиническая нейроэндокринология / Под ред. И.И. Дедова. - М.: УП Принт,

2011. - С. 343.

4. Basic and Clinical Pharmacology / B.G. Katzung (Ed.). - McGraw-Hill Medical,

2006. - 10th ed. - 1179 p.

5. Darzy K.H., Shalet S.M. Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy // Pituitary. - 2005. - Vol. 8 (3-4). - P. 203-211.

6. Elliott R.E., Sands S.A., Strom R.G., Wisoff J.H. Craniopharyngioma Clinical Status Scale: a standardized metric of preoperative function and posttreatment outcome. - Neurosurg. Focus. - 2010. - Vol. 28 (4). - P. E2.

7. Filipsson H., Monson J.P., Koltowska-Haggstrom M. et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol. 91. - P. 3954-3961.

8. Gartner R., Haen E. Endokrinpharmakologie. Pharmakotherapie mit Hormonen / W. Forth, Ed. // Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Aufl. - München: Urban & Fischer, 2001. - P. 671-737.

9. Greenspan?s Basic and Clinical Endocrinology / D.G. Gardner, D.M. Shoback (Eds). - McGraw-Hill Medical, 2007. - 8th ed. - 960 p.

10. Hebel S.K. Drug Facts and Comparisons. Pocket Version. - 8th ed. - Wolters Kluwer,

2003.

11. Lacy C.F., Armstrong L.L., Goldman M.P., Lance L.L. Drug Information Handbook. -

11th ed. - Lexi-Comp, 2003.

12. Stewart P.M. The Adrenal Cortex // Williams Textbook of Endocrinology / H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen (Eds). - Saunders, 2008. -

11th ed. - 1936 p.

ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Бармина И.И., Колода Д.Е.

Андрогены

Андрогены - мужские половые гормоны стероидной природы, которые образуются в половых железах и коре надпочечников. Они стимулируют рост и развитие мужских половых органов, способствуют формированию вторичных половых признаков по мужскому типу. Помимо этого, они участвуют в регуляции процессов, не связанных с половой системой: оказывают анаболический эффект, влияют на состояние костной ткани, изменяют обмен углеводов, липидов и др. Естественные андрогены относят к C19-стероидам.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Основной андроген в мужском организме - тестостерон. Он синтезируется в яичках клетками Лейдига под действием ЛГ гипофиза. Также тестостерон в небольшом количестве образуется в надпочечниках и яичниках. В органах-мишенях под влиянием 5α-редуктазы тестостерон превращается в более активный дигидротестостерон.

Главные надпочечниковые андрогены - ДГЭА и андростендион. По своей андрогенной активности они уступают тестостерону в 20 и 10 раз соответственно. Перед секрецией 99% ДГЭА сульфатируется до ДГЭА-С. В организме женщины 2/3 тестостерона образуется в результате периферического превращения из ДГЭА и андростендиона.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Действие тестостерона основано на взаимодействии с андрогеновыми рецепторами. Рецепторы к андрогенам, как и рецепторы к другим стероидным гормонам, расположены внутриклеточно. Связывание андрогенов со специфическими рецепторами приводит к экспрессии генов, реализующих биологические эффекты андрогенов.

Тестостерон играет важную роль в формировании внутренних половых органов у мальчиков во внутриутробном периоде развития. В пубертатном периоде тестостерон, благодаря своему анаболическому действию, способствует значительному увеличению массы скелетной мускулатуры. Он принимает участие в формировании либидо и потенции, а также в эритропоэзе. Однако эффекты тестостерона этим не ограничиваются. Под влиянием фермента 5α-редуктазы часть тестостерона превращается в более активный дигидротестостерон. Он тоже активирует андрогеновые рецепторы, но обладает гораздо большим аффинитетом к ним. Дигидротестостерон ответственен за дифференцировку наружных половых органов и рост волос по мужскому типу. Дигидротестостерон, образующийся за счет деятельности 5α-редуктазы 2-го типа в предстательной железе, вызывает гиперплазию ее клеток.

Основные эффекты тестостерона в мужском организме (Дедов И.И., 2006):

- рост и развитие мужских половых органов;
- формирование вторичных мужских половых признаков;
- обеспечение сперматогенеза;
- обеспечение эректильной функции;
- анаболический эффект;
- стимуляция синтеза органоспецифических белков в почках, печени, сальных и потовых железах;
- поддержание плотности костной ткани;
- антигонадотропный эффект;
- стимуляция агрессивного стереотипа полового поведения;
- повышение либидо (сексуальное влечение);
- психостимулирующий эффект;
- стимуляция выработки эритропоэтина в почках.

Ароматаза, содержащаяся в печени, жировой ткани, клетках гранулезы яичников, превращает некоторое количество тестостерона в эстрадиол. Благодаря этому происходит закрытие эпифизарных зон роста в конце пубертата. Вероятно, образующийся эстрадиол способствует поддержанию МПК.

Все экзогенно вводимые андрогены подавляют секрецию гонадотропинов и, следовательно, синтез андрогенов в половых железах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь тестостерон очень быстро метаболизируется в печени, поэтому его используют только в тех фармакологических формах, которые позволяют попадать в системный кровоток, минуя печеночный (например, трансдермальный путь введения с помощью пластырей или гелей). Ежедневное применение таких препаратов позволяет поддерживать концентрацию тестостерона в крови на физиологическом уровне.

В настоящее время в России широко используют комбинированные препараты для внутримышечного введения, содержащие тестостерон [смесь эфиров] [тестостерона капронатᵖ, тестостерона изокапронатᵖ. (3-Оксоандрост-4-ен-17бета-ил) пропионат (тестостерона пропионат•) и тестостерона фенилпропионатᵖ]. В организме эфиры тестостерона гидролизуются с образованием тестостерона. (3-Оксоандрост-4-ен-17бета-ил) пропионат (тестостерона пропионат•) начинает действовать быстрее всех, но в связи с коротким периодом полувыведения к концу

первых суток действие его практически прекращается (поэтому его не рекомендуют использовать в монотерапии). Тестостерона фенилпропионатᵖ и тестостерона изокапронатᵖ начинают действовать примерно через сутки, действие продолжается до 2 нед, а самый длительно действующий эфир - тестостерона капронатᵖ. Его действие может продолжаться до 3-4 нед. К недостаткам этих форм следует отнести инъекционный способ введения и колебание концентрации тестостерона в крови, что снижает качество жизни больных.

Для приема внутрь разработано множество андрогенных средств, которые не подвергаются быстрой биотрансформации в печени. 17α-Метилированные андрогены (метилтестостерон, оксандролон, даназол) при приеме внутрь, в отличие от тестостерона, не подвергаются быстрому метаболизму в печени, однако сами могут нарушать функцию печени. 17α-Метилированные андрогены получили второе название «анаболические стероиды» в связи с тем, что у них преимущественно выражено анаболическое действие, тогда как собственно андрогенная активность сравнительно невелика. Более перспективными стали местеролон и тестостерона ундеканоатᵖ. Последний, благодаря своей липофильности, всасывается в составе хиломикронов в лимфатическую систему тонкой кишки, а затем через грудной лимфатический проток попадает в верхнюю полую вену (биодоступность 45-48%). Местеролон тоже обладает хорошей биодоступностью; он не превращается под действием ароматазы в эстрогены и, следовательно, увеличивает соотношение андрогены/эстрогены. Тем не менее использование местеролона и тестостерона ундеканоатаᵖ ограниченно из-за их невысокой андрогенной активности.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В плазме крови 98% тестостерона соединено с глобулином, связывающим половые гормоны. Метаболиты андрогенов (глюкурониды и сульфаты) выводятся в основном с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Пролонгированные препараты эфиров тестостерона применяют для стимуляции развития вторичных половых признаков у мальчиков с гипергонадотропным и гипогонадотропным гипогонадизмом. Лечение надо начинать при достижении возраста 13-13,5 лет. Терапию можно начать раньше, если гипогонадизм сопровождается формированием евнухоидных пропорций тела и высокорослостью. Пролонгированные препараты эфиров тестостерона вводят внутримышечно каждые 3-4 нед. Для поддерживающей терапии можно использовать пероральные препараты эфиров тестостерона (тестостерона ундеканоат[р]) и накожные препараты тестостерона (пластыри, гели).

Для инициации пубертата у подростков с гипогонадотропным гипогонадиз-мом целесообразно чередовать трехмесячный прием препаратов тестостерона с месячным курсом ХГЧ. Таким путем достигают хорошего развития вторичных половых признаков, костной и мышечной ткани, увеличения объема яичек. Комбинированное применение препаратов тестостерона и ХГЧ позволяет добиться восстановления сперматогенеза у взрослых пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом.

При возрастном гипогонадизме у мужчин предпочтительно применение лекарственных форм натурального тестостерона. Решение о необходимости назначения заместительной терапии препаратами тестостерона принимается на основании клинических симптомов андрогендефицита и низкого уровня тестостерона крови. Предпочтение отдают короткодействующим (трансдермальным, пероральным, буккальным), а не длительно действующим ЛС, так как последние нельзя быстро отменить при выявлении противопоказаний к терапии андрогенами.

С целью достижения анаболического эффекта препараты тестотерона используют в качестве симптоматического лечения инфицированных вирусом иммуно-

дефицита человека пациентов с андрогенным дефицитом и потерей веса для увеличения мышечной массы и мышечной силы. Также короткие курсы терапии препаратами тестостерона могут быть рекомендованы мужчинам с андрогенде-фицитом во время лечения высокоми дозами глюкокортикоидов для сохранения мышечной массы и МПК.

Для лечения гинекомастии успешно применяют местеролон.

При транссексуализме типа «женщина/мужчина» до и после операции по изменению пола проводят терапию пролонгированными препаратами эфиров тестостерона.

В настоящее время активно обсуждают клиническое применение препаратов ДГЭА и ДГЭА-С. Физиологический уровень гормона в крови обеспечивает прием внутрь 30-50 мг ДГЭА. По данным ряда исследований, ДГЭА улучшает настроение, самочувствие и сексуальную функцию у женщин с надпочечниковой недостаточностью. Продолжают изучать роль ДГЭА в лечении сексуальной дисфункции у женщин, а также его использование для лечения женщин, длительно получающих глюкокортикоиды в больших дозах либо имеющих дефицит андрогенов вследствие физиологической или хирургической менопаузы. Ведутся исследования по применению препаратов ДГЭА у пациенток с низким овариальным резервом при планировании беременности. Назначение ДГЭА в качестве «гормона против старения» с позиций доказательной медицины в настоящее время неоправданно.

Классификация андрогенных препаратов по способу введения представлена в табл. 4.25.

Оценка эффективности проводимой заместительной терапии андрогендефици-та проводится через 3-6 мес от начала лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказаниями к назначению препаратов тестостерона являются тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, печени и почек, рак предстательной железы, рак грудной железы. Согласно рекомендациям Endocrine Society начало терапии препаратами тестостерона также противопоказано при пальпатор-ном определении узлового образования или уплотнения предстательной железы или повышении уровня простатспецифического антигена более 4 нг/мл до дальнейшего уточнения диагноза, при доброкачественной гиперплазии предстательной железы тяжелой степени, у пациентов с эритроцитозом (гематокрит >50%), нелеченым синдромом апноэ во сне.

По риску применения во время беременности андрогены относят к классу X, поэтому нельзя допускать их попадания в организм беременных.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При использовании препаратов тестостерона или его эфиров для ЗГТ побочные эффекты возникают только при передозировке. Исключение составляют нежелательные реакции, которые могут возникать в начале лечения вследствие относительного повышения концентрации тестостерона в крови (акне, гинекомастия, повышение либидо). Повышение уровня гематокрита происходит лишь у предрасположенных к этому пациентов (например, с хроническими заболеваниями легких). Задержка натрия и воды в организме под действием тестостерона будет ухудшать состояние только у пациентов с уже существующей сердечной или почечной недостаточностью. При избыточном приеме препаратов тестостерона эритроцитоз, периферические отеки и другие подобные эффекты могут развиваться у пациентов без предрасполагающих заболеваний. Следует иметь в виду, что у мужчин в возрасте старше 40 лет даже физиологическая концентрация тестостерона (как эндогенного, так и экзогенного) в крови в определенной степени предрасполагает к тестостерон-зависимым заболеваниям предстательной железы (гиперплазия, рак). Препараты тестостерона в физиологических дозах не влияют на концентрацию липидов крови.

17α-Метилированные андрогены (метилтестостерон, оксандролон) нередко вызывают нарушение функции печени, которое проявляется повышением печеночных ферментов, холестазом и даже развитием пелиоза печени (кист, заполненных кровью). Кроме того, 17α-метилированные андрогены отрицательно влияют на липидный обмен - снижают уровень ЛПВП. Их применение во многих странах Западной Европы прекращено.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При одновременном приеме с ЛС, индуцирующими микросомальные ферменты печени (барбитураты, рифампицин, карбамазепин, фенилбутазон, фенитоин), возможно снижение активности андрогенных препаратов.

Эстрогены

КЛАССИФИКАЦИЯ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Эстрогены классифицируют по происхождению. Различают натуральные и синтетические эстрогены. Натуральные эстрогены:

• аналоги натуральной молекулы - эстрадиол, эстриол;

• эфиры эстрогенов (эстрадиола бензоат, эстрадиола валерат, эстрадиола дипропионат, эстрадиола ундецилат[р]);

• конъюгированные эстрогены (смесь эстрона сульфата, эквилина и эквилини-на[р], получаемые из мочи жеребых кобыл).

Синтетические эстрогены:

• этинилэстрадиол;

• местранол[р].

Синтетические эстрогены синтезируют с помощью введения этиниловой (для получения этинилэстрадиола) и метильной (для получения местранола[р]) группы в 17-е и 3-е положение ароматического кольца эстрадиола соответственно.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Эстрогены - гормоны, которые относятся по своей структуре в С18-стероидам. Предшественниками эстрогенов в организме человека являются тестостерон и андростендион. Основным источником эстрогенов у женщин детородного возраста служат яичники, выделяющие главным образом эстрадиол, синтезируемый клетками гранулезы. Эстрадиол метаболизируется в печени до эстрона, конечным этапом метаболизма обоих гормонов является эстриол. Наибольшей активностью в организме обладает эстрадиол, затем следуют эстрон и эстриол. Все три эстрогена выводятся с мочой в свободном виде, а также в форме глюкуронидов и сульфатов. У женщин в постменопаузе основным источником эстрогенов становятся строма жировой ткани и другие периферические ткани, где выделяемый корой надпочечников ДГЭА превращается в эстрон. После наступления менопаузы эстрон становится основным эстрогеном плазмы, его концентрация превышает концентрацию эстадиола. У мужчин эстрогены синтезируются в яичках и преимущественно в периферических тканях путем ароматизации андрогенов. В крови эстрадиол связывается с альбумином (60%), а также β-глобулином (38%) и только в 2-3% остается активным.

Как и все стероидные гормоны, эстрогены диффундируют через плазматическую мембрану клеток и связываются со своими специфическими ядерными

Таблица 4.25. Характеристика основных андрогенных препаратов, используемых в эндокринологии

Способ введения	Химическое название, форма выпуска	Характеристика	Дозы	Оценка адекватности дозирования
Внутримышечный	Тестостерона ципио- нат[р] и тестостерона энантат[р]	Создает депо, из которого препарат высвобождается в кровеносное русло. Вызывает выраженные колебания уровня андрогенов: сверхфизиологический уровень тестостерона в сыворотке крови в первые часы с постепенным снижением в последующие 10-14 дней. Сравнительно недороги	Внутримышечно: 75-150 мг 1 раз в неделю или 150-200 мг 1 раз в 2 нед	Анализ крови на тестостерон между инъекциями: >700 нг/дл (24,5 нмоль/л) или <400 нг/дл (14,1 нмоль/л) - коррекция дозы или частоты введения
	Тестостерон [смесь эфиров] [(3-Оксоандрост-4-ен-17бета-ил) пропионат (тестостерона пропионат*), фенилпро-пионат[р], капронат[р], изокапронат[р]]	То же	250 мг каждые 3 нед	
	Тестостерона ундека-ноат[р]	Препарат длительного действия. Обладает улучшенной фармакодинамикой, так как не вызывает пиковых концентраций тестостерона в сыворотке крови	1000 мг внутримышечно, затем 1000 мг через 6 нед, далее 1000 мг каждые 10-14 нед	Анализ крови на тестостерон перед очередной инъекцией
Перораль-ный	Тестостерона ундека-ноат[р]	Наиболее распространенный препарат тестостерона для приема внутрь. Не подвергается первичному печеночному метаболизму, так как всасывается в лимфатическую систему, минуя печень. Является достаточно «мягким» препаратом, используется в случаях начальных и минимальных проявлений возрастного андрогенного дефицита	80-160 мг/сут в 2 приема	Анализ крови на тестостерон через 3-5 ч после приема препарата
	Местеролон	Химически модифицированный аналог дигидротестостеро-на. Не ароматизируется в эстрогены, поэтому предпочтителен для пациентов с ожирением (и гиперэстрогенемией). В остальных случаях не показан для постоянной терапии	25-75 мг/сут в 1-3 приема	

Окончание табл. 4.25

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Способ введения	Химическое название, форма выпуска	Характеристика	Дозы	Оценка адекватности дозирования
	Тестостерон (буккаль-ные таблетки)	Не нашел широкого применения	30 мг в 3 приема	Анализ крови на тестостерон непосредственно перед или после введения
Подкожный	Тестостерон (имплан-ты)	Препарат длительного действия. Введение импланта требует прокола кожи троакаром	1200 мг (6 цилиндров по 200 мг) каждые 6 мес	Анализ крови на тестостерон перед очередной инъекцией
Трансдер-мальный	Тестостерон (пластыри мошоночные и накожные)	Удобны в применении. Создают эффективный уровень тестостерона в сыворотке крови. Возможно возникновение аллергических реакций и раздражения кожи. Нанесение мошоночных пластырей требует частого бритья мошоночной области	2,5-7,5 мг/сут 10-15 мг/сут	Анализ крови на тестостерон через 3-12 ч после очередного нанесения
	Тестостерон (1% гель)	Удобен в применении. Обладает улучшенной фармакоди-намикой (стабильная концентрация в сыворотке крови). Восстанавливает уровни тестостерона и эстрадиола до физиологических при повышенном уровне дигидроте-стостерона. Возможен контакт геля с партнершей	25-50 мг/сут	Анализ крови на тестостерон вне зависимости от нанесения геля, но не ранее чем через 1 нед от начала лечения
	Тестостерон (крем)	То же. Восстанавливает уровни тестостерона, дигидроте-стостерона и эстрадиола до физиологических	20 мг/сут	

рецепторами (подтипы α и β). Рецепторы обладают лиганд-связывающим доменом, способствующим образованию комплекса рецептора с эстрогенами, и ДНК-связывающим доменом, обладающим высоким аффинитетом и специфичностью к определенному участку ДНК в промоторном регионе генов-мишеней. В результате взаимодействия происходит изменение транскрипции матричной РНК и синтеза белка, это в конечном итоге обусловливает многочисленные эффекты эстрогенов. В ряде исследований было показано наличие мембранных рецепторов эстрогенов. Мембранные рецепторы ответственны за быстрые эффекты, так они обеспечивают высвобождение оксида азота клетками эндотелия сосудов.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

У девочек эстрогены отвечают за изменения, происходящие в пубертатном периоде, способствуют росту и развитию влагалища, матки и фаллопиевых труб, участвуют в развитии молочных желез. Подмышечное и лобковое оволосение, пигментация в области половых органов тоже обусловлены действием эстрогенов.

У женщин эстрогены участвуют в контроле овуляции и подготавливают организм к оплодотворению и имплантации. В фолликулярную фазу цикла под влиянием пульсаторной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона происходит выделение ЛГ и ФСГ из передней доли гипофиза. ФСГ стимулирует рост фолликулов яичника и регулирует активность ароматазы в клетках гранулезы, стимулируя синтез эстрогенов. Эстрогены, в свою очередь, по механизму отрицательной обратной связи регулируют синтез ФСГ. При этом в позднюю фолликулярную фазу подъем уровня эстрогенов по механизму положительной обратной связи стимулирует выброс ЛГ и овуляцию. В фолликулярную фазу цикла эстрогены подготавливают эндометрий к имплантации, стимулируя пролиферацию желез, рост стромы и сосудов эндометрия, повышают количество прогестероновых рецепторов на поверхности его клеток, что позволяет прогестерону оказывать влияние во второй лютеиновой фазе цикла. У мужчин эстрогены действуют на костную ткань, влияют на сперматогенез и контролируют поведенческие реакции.

Препараты эстрогенов оказывают действие, идентичное эндогенным эстрогенам. Они стимулируют пролиферацию клеток эндометрия, эпителия влагалища и мочеиспускательного канала. По механизму отрицательной обратной связи препараты эстрогенов в составе комбинированных с прогестагенами контрацептивов подавляют выработку гонадотропин-рилизинг-гормона, в результате происходит снижение синтеза гонадотропинов и отсутствует овуляторный пик ЛГ. Препараты эстрогенов также увеличивают синтез прогестероновых рецепторов. Под влиянием прогестагенного компонента КОК цервикальная слизь становится более вязкой, плотной и препятствует прохождению сперматозоидов. В этом состоит синергизм между эстрогенами и прогестагенами в их контрацептивном действии в составе КОК. У женщин в постменопаузе эстрогены снижают выраженность климактерических нарушений.

Эстрогены оказывают также влияние на минеральный, углеводный, белковый и жировой обмен. При действии на костную ткань эстрогены регулируют функцию остеобластов и увеличивают синтез коллагена I типа, остеокальцина, остеопонтина, остеонектина, ЩФ и других продуктов синтеза дифференцированных остеобластов. Однако основной эффект эстрогенов - снижение количества и активности остеокластов, осуществляемое предотвращением перехода клеток-предшественников в зрелые остеокласты и повышением в них скорости апоптоза. Таким образом, эстрогены стимулируют синтез и сдерживают резорбцию костной ткани.

Эстрогены оказывают влияние на липидный обмен путем увеличения уровня ЛПВП и снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего

холестерина, снижения активности печеночной липопротеинлипазы и синтеза апопротеина А-1, усиления обмена ЛПОНП.

Данные о влиянии эстрогенов на углеводный обмен противоречивы. По результатам некоторых исследований, применение чистых эстрогенов приводит к снижению уровня глюкозы, повышению чувствительности к инсулину, увеличению секреции инсулина поджелудочной железой. Однако в исследованиях, проведенных ранее и изучавших применение КОК, было выявлено НТГ на фоне приема этих препаратов. Точно неизвестно, относят данный эффект к высокодозирован-ным эстрогенам или к действию прогестагенов.

Эстрогены также оказывают влияние на белковый обмен - повышают синтез в печени белков плазмы, вследствие чего в плазме крови возрастает уровень кортизол-связывающего глобулина (транскортина), тироксин-связывающего глобулина и БСПС, участвующего в связывании эстрогенов и андрогенов. Эстрогены повышают синтез печенью фибриногена, VII, VIII, X и XI факторов свертывания, это приводит к повышению свертываемости крови.

Следует отметить влияние эстрогенов на другие процессы в организме:

https://t.me/medicina_free

• вызывают задержку жидкости и электролитов (главным образом натрия) в организме, вследствие чего на фоне лечения эстрогенами могут появляться отеки и незначительно увеличиваться масса тела;

• обладают кратковременным сосудорасширяющим действием, вероятно, вследствие активации продукции оксида азота и простациклина в эндотелии сосудов; имеют эффект антагониста кальция;

• стимулируют синтез эндотелия и ингибируют пролиферацию гладкомышеч-ных клеток сосудов.

Однако отдельные препараты эстрогенов оказывают неодинаковое влияние на процессы, происходящие в организме. В табл. 4.26 представлены различия между эстрогенами, обусловливающие их выбор в той или иной ситуации.

Таблица 4.26. Фармакологические эффекты препаратов эстрогенов

Эффекты	Этинилэстрадиол	Конъюгированные эстрогены	Эстрадиол	Эстриол
Пролиферация эпителия влагалища	+++	+++	+++	+++
Пролиферация эндометрия	+++	+	++	+
Снижение синтеза гонадотропинов	+++	+	+/++	+/ -
Повышение связывающих белков крови	+++	+	+	-
Повышение свертывающих факторов	+++	+	+	-
Климактерические жалобы	+++	++	++	+
Влияние на костную ткань	+	+	+	-

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Разработаны препараты эстрогенов для приема внутрь, а также формы для парен-терального использования: внутримышечного, трансдермального (в виде пластырей, геля) и интравагинального (в виде влагалищных таблеток, свечей, крема, кольца) введения.

Натуральные эстрогены (эстрадиол, эстрон и эстриол) внутрь применяют редко вследствие низкой биодоступности и быстрого разрушения в печени при первом прохождении. Поэтому пероральное использование эстрадиола ограничено в основном ЗГТ в постменопаузе, когда необходимы относительно низкие дозы эстрогенов. Несколько большей биодоступностью обладают микронизирован-ные препараты эстрадиола. Улучшенному всасыванию в ЖКТ конъюгированных эстрогенов и эфиров эстрогенов способствует ферментативное гидроксилирование в кишечнике и отщепление сульфатной группы.

Для внутримышечного применения доступны водные и масляные растворы эфиров эстрадиола и эстрона. Масляные растворы всасываются медленно, что обеспечивает их длительное действие и позволяет вводить препарат 1 раз в несколько недель.

Благодаря липофильной структуре эстрогены хорошо всасываются в ЖКТ. При приеме внутрь препаратов эстрадиола в плазме крови определяют повышенный по сравнению с эстрадиолом уровень эстрона. Это объясняют превращением эстрадиола в эстрон в слизистой кишечника. При влагалищном, трансдермаль-ном или внутримышечном введении в плазме крови определяют повышенный по сравнению с эстроном уровень эстрадиола - при данных способах введения не происходит метаболизма в кишечнике. Максимального уровня в крови после введения внутрь эстрогены достигают через 4-6 ч. При введении внутрь 0,625 мг конъюгированных эстрогенов или 1 мг микронизированного эстрадиола в крови возникает одинаковый пик эстрогенов: 110-150 пмоль/л (30-40 пг/мл) эстрадиола и 550-920 пмоль/л (150-250 пг/мл) эстрона. При влагалищном введении циркулирующий в крови уровень эстрогенов приблизительно в 4 раза меньше по сравнению с назначением внутрь. Трансдермальный путь введения обеспечивает контролируемый и более постоянный по сравнению с оральными формами уровень эстрогенов в крови.

Синтетические эстрогены также применяют внутрь. Введение этиниловой группы в положение С17 или метиловой группы в положение С3 (для получения эти-нилэстрадиола и местранола[р] соответственно) улучшает всасывание эстрогенов и тормозит их кишечный и печеночный метаболизм (эффект первого прохождения). Биодоступность этинилэстрадиола составляет 40-50%.

Инактивация эстрогенов происходит в печени. Биотрансформация эстрадиола происходит быстро. Период полувыведения измеряют в минутах. Конечные продукты метаболизма эстрогенов выводятся из организма преимущественно с мочой, в меньшей степени желчью. Эстрогены подвергаются также энтерогепатической рециркуляции. Часть конъюгатов, поступающих с желчью в кишечник, под действием ферментов кишечной микрофлоры подвергается гидролизу, в результате чего метаболиты стероидов снова поступают в кровь. Это необходимо учитывать при совместном приеме антибактериальных средств, подавляющих кишечную флору и в результате ослабляющих действие эстрогенов.

Выведение этинилэстрадиола из организма ввиду меньшей печеночной биотрансформации происходит медленнее. Период полувыведения составляет, по данным разных исследований, от 13 до 27 ч. Местранол[р], другой синтетический эстроген, за счет отщепления метильной группы быстро превращается в печени в этинилэстрадиол, являющийся его активной формой.

Для диагностики и контроля лечения часто измеряют уровень эстрогенов в плазме крови и моче. Максимальная суточная экскреция эстрогенов, составляющая от 25 до 100 мкг/сут, определяется в периовуляторный период. В лютеиновую фазу наблюдают второй, более продолжительный подъем, однако уровень экскреции ниже (10-80 мкг/сут). В постменопаузе средняя суточная экскреция состав-

ляет 5-10 мкг/сут. У мужчин суточная экскреция эстрогенов варьирует в пределах 2-25 мкг/сут. У маленьких детей эстрогены в моче не определяют.

ПОКАЗАНИЯ

Препараты эстрогенов преимущественно используют для гормональной контрацепции и ЗГТ. Подавляющее большинство современных КОК содержит в своем составе этинилэстрадиол, имеющий высокую эффективность в подавлении овуляции и относительно высокую биодоступность по сравнению с натуральными эстрогенами. Однако продолжаются разработки по использванию с целью достижения контрацептивного эффекта и натуральных эстрогенов. В настоящее время в России зарегистрирован препарат для оральной контрацепции на основе эстрадиола вале-рата. В связи с меньшей биологической доступностью разработана форма с динамическим режимом дозирования эстрогенов в течение менструального цикла.

ЗГТ эстрогенами назначают при недостаточной выработке в организме эндогенных эстрогенов: у женщин в пери- и постменопаузе, при посткастрационном синдроме, при гипергонадотропном и гипогонадотропном гипогонадизме, в том числе для инициации пубертатного периода у девочек с гипогонадизмом.

При назначении ЗГТ в постменопаузе для снижения риска гиперплазии и рака эндометрия используют комбинацию натуральных эстрогенов с прогестагенами. Женщинам после гистерэктомии показано назначение препаратов, содержащих чистые эстрогены.

https://t.me/medicina_free

Ранее эстрогены широко использовали в качестве ЗГТ для профилактики и лечения остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе. Однако данные, полученные в результате исследования *Women's Health Initiative* (2002), показали, что длительное применение ЗГТ (более 5 лет) приводит к увеличению риска развития рака молочной железы, инфаркта миокарда, инсульта, тромбо-эмболических нарушений. Именно поэтому в настоящее время основные показания для применения ЗГТ у женщин в постменопаузе (при отсутствии противопоказаний) - выраженные вазомоторные, вегетативные и эмоционально-психические расстройства, приводящие к снижению качества жизни больных, выраженные симптомы атрофии влагалища. При этом ЗГТ рекомендуют применять не более 5 лет после наступления менопаузы, а при снижении выраженности вышеперечисленных симптомов лечение можно постепенно отменить еще раньше.

Препараты эстрогенов значительно снижают выраженность остеопороза и частоту переломов у женщин в постменопаузе, но, несмотря на это, постме-нопаузальный остеопороз больше не считают показанием к применению ЗГТ у женщин без климактерических симптомов. С одной стороны, существуют эффективные альтернативные лекарственные средства (бифосфонаты и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов), с другой - пользу ЗГТ в отношении профилактики и лечения остеопороза превышает риск развития указанных выше осложнений.

Инициацию пубертатного периода у девочек с гипергонадотропным гипогона-дизмом (например, при синдроме Шерешевского-Тернера) и с гипогонадотроп-ным гипогонадизмом (при гипопитуитаризме, синдроме Кальмана и др.) проводят препаратами эстрогенов. Начинать лечение у девочек, не имеющих сопутствующего дефицита роста, следует в 13-14 лет. Обычно лечение начинают с назначения этинилэстрадиола. Доза препарата не должна превышать 0,1 мкг/кг в сутки в течение первых 6 мес лечения, затем дозу можно увеличить до 0,2-0,3 мкг/ кг. В указанной дозе этинилэстрадиол способствует развитию молочных желез и индукции менархе. В последние годы для инициации пубертатного периода у девочек с гипогонадизмом все более широкое применение находят препараты конъюгированных эстрогенов и производные 17β-эстрадиола. Конъюгированные эстрогены назначают внутрь в дозе 0,3 мг/сут. Через 9-12 мес дозу постепенно увеличивают. Возможно также наружное применение эстрогенсодержащих гелей. Через год после начала монотерапии эстрогенами переходят к циклической ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами (содержащими натуральные эстрогены). Если женщина с гипогонадотропным гипогонадизмом планирует беременность, подбирают терапию препаратами гонадотропинов.

Девочкам с функциональной задержкой пубертатного периода гормональную терапию назначают редко. Однако возможно применение коротких курсов (3 мес) препаратов этинилэстрадиола. При конституциональной высокорослости эстрогены назначают в пубертатном периоде вплоть до закрытия зон роста - для уменьшения конечного роста.

При транссексуализме типа «мужчина/женщина» (М-Ж-трансформация) до операции по удалению мужских половых органов используют комбинированную терапию эстрогенами и ципротероном, а после операции назначают терапию синтетическими эстрогенами (этинилэстрадиолом).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания для использования эстрогенсодержащих КОК по рекомендациям ВОЗ: тромбоэмболические заболевания, тромбоз глубоких вен, сосудистые заболевания, АГ, ИБС, инсульт в анамнезе, осложненный СД, злокачественные опухоли репродуктивной системы и молочных желез, вагинальные кровотечения неясной этиологии, тяжелые нарушения функций печени, цирроз, острый вирусный гепатит, головные боли с выраженной локальной неврологической симптоматикой, активное курение (более 10-12 сигарет в день) в возрасте старше 35 лет, так как при этом резко возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Также противопоказаниями к назначению эстрогенсодержащих препаратов являются гиперчувствительность, серповидноклеточная анемия, герпес, отосклероз, ретинопатия или ангиопатия, холестатическая желтуха или постоянный зуд, заболевания желчного пузыря в анамнезе (особенно холелитиаз), воспалительные заболевания женских половых органов (сальпингоофорит, эндометрит).

Применение эстрогенов во время беременности противопоказано вследствие повышенного риска возникновения пороков развития. Прием эстрогенов в составе КОК может ухудшать качество и уменьшать количество грудного молока, при этом активные вещества КОК могут выделяться с грудным молоком, поэтому их применение при лактации нежелательно.

С осторожностью назначают препараты эстрогенов пациенткам с нарушениями функций печени, почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, мигренью, бронхиальной астмой, эпилепсией, порфирией, гиперкальциемией, пациенткам с повышенным риском тромбообразования (ожирение, варикозная болезнь, травма, иммобилизация).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Из побочных эффектов эстрогенов отмечают болезненность молочных желез, тошноту, головную боль, изменение настроения, межменструальные кровянистые выделения. Вследствие задержки натрия и воды возможно появление отеков и увеличение массы тела. Перечисленные эффекты носят, как правило, преходящий характер.

Эстрогены могут повышать риск развития рака эндометрия, поэтому при длительном применении их необходимо назначать в комбинации с прогестагенами. Кроме того, длительный прием эстрогенов увеличивает риск развития рака молочной железы, поэтому всем женщинам, принимающим эстрогены, необходимо проводить регулярное обследование молочных желез.

При применении эстрогенов возрастает риск развития желчнокаменной болезни, так как эстрогены повышают насыщаемость желчи холестерином. Возможно, данный риск возрастает лишь при приеме высокодозированных ЛС. При использовании трансдермальных и парентеральных форм риск снижается за счет уменьшения прохождения эстрогенов через печень.

Эстрогены повышают риск развития тромбозов и тромбоэмболий. Степень риска зависит от дозы, при использовании синтетических эстрогенов степень риска выше, чем при использовании натуральных эстрогенов. При возникновении данных осложнений терапию эстрогенами следует прекратить. Прием эстроген-содержащих препаратов рекомендуют отменить по крайней мере за 1 мес до проведения планового хирургического вмешательства, в период длительной иммобилизации.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Многие ЛС могут модифицировать действие эстрогенов. Индукторы печеночного метаболизма - рифампицин, некоторые противосудорожные ЛС (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), фенацетин, некоторые транквилизаторы (мепро-бамат, хлордиазепоксид) - активируют микросомальное окисление, увеличивают метаболизм этинилэстрадиола и в результате снижают его эффект.

Антибиотики широкого спектра действия (ампициллин, тетрациклины, хлор-амфеникол, неомицин), препараты, вызывающие рвоту или диарею, также снижают эффективность эстрогенов. Антибиотики широкого спектра действия при длительности приема более

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

10-14 дней подавляют нормальную микрофлору кишечника, в результате происходит нарушение энтерогепатической циркуляции синтетического эстрогена и снижается эффективность контрацепции.

В свою очередь эстрогены уменьшают эффект некоторых препаратов. Эстрогены снижают эффект непрямых антикоагулянтов вследствие антагонистического действия на факторы свертывания крови. Задерживая воду и натрий в организме, эстрогены снижают действие гипотензивных средств. Уменьшение активности отдельных транквилизаторов (лоразепама, оксазепама) обусловлено усилением их печеночного метаболизма под действием эстрогенов. Эстрогены также увеличивают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина в сыворотке крови, поэтому иногда необходимо увеличить дозу T_4, назначенного для коррекции гипотиреоза.

Этинилэстрадиол может увеличивать эффект ряда препаратов, снижая их печеночный клиренс. Происходит уменьшение метаболизма преднизолона в 5 раз, объем его распределения - в 3 раза, это приводит к усилению терапевтических и токсических эффектов преднизолона; в таких случаях необходима коррекция дозы последнего.

При одновременном приеме больших доз алкоголя уровень эстрогенов в крови повышается в 3 раза. По-видимому, это связано с замедлением метаболизма эстра-диола, поэтому употребление больших доз алкоголя на фоне приема эстрогенов не рекомендуют.

Гестагены

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время используется целый ряд терминов, объединяющий препараты с прогестагенной активностью. Под термином «гестагены» или «прогестагены» принято объединять как сам натуральный прогестерон, так и его аналоги. Термин «прогестины» применим к синтетическим аналогам прогестерона, которые исполь-

зуются в контрацептивных и лечебных целях. Помимо прогестагенного эффекта, т.е. воздействия на эндометрий в виде достижения его секреторной трансформации, подготовки к последующей имплантации эмбриона и пролонгирования беременности, гестагены способны оказывать и другие клинические эффекты, значимо отличающиеся у представителей данной группы препаратов.

Гестагены подразделяют на натуральные (прогестерон) и синтетические. Существуют различные классификации прогестинов по химической структуре. По одной из них среди синтетических гестагенов различают следующие.

• Производные прогестерона:

◊ производные прегнана:

- ацетилированные (медроксипрогестерона ацетат, ципротерона,

мегестрола ацетат); - неацетилированные (дидрогестерон, медрогестерон[P]); ◊ производные 19-норпрегнана (нестерон[P], демегестон[P], промегестон[P], номегестрола ацетат[P]).

• Производные тестостерона:

◊ этинилированные:

- эстрановые производные (норэтиндрон[P], норэтинодрел[P], линестенол[P], тиболон);

- гонановые производные (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, норге-стимат);

◊ неэтинилированные (диеногест).

• Производные спиронолактона (дроспиренон).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Гестагены, как и другие стероидные горномы, связываются со специфическими внутриклеточными рецепторами. Помимо этого, возможно связывание гестагенов с другими типами стероидных рецепторов (минералокортикоидными, глюкокор-тикоидными, андрогенными), что определяет особенности их действия. Рецепторы гестагенов экспрессируются в эндометрии, миометрии, клетках гранулезы и желтого тела, а также в ткани молочной железы, в головном мозге, эндотелии сосудов, тимусе, легких, островках поджелудочной железы, остеобластах. Выявлено наличие мембранных рецепторов, которые определяют внегеномные эффекты гестаге-нов. Предположительно они задействованы в передаче сигналов в головном мозге, дозревании ооцитов, а также в развитии рака молочной железы.

Основные фармакологические эффекты прогестерона:

• способствует секреторной трансформации пролиферирующего под влиянием эстрогенов эндометрия;

• предотвращает избыточную пролиферацию эндометрия;

• увеличивает вязкость цервикальной слизи;

• снижает активность гладкой мускулатуры матки и уменьшает сократимость маточных труб;

• стимулирует рост молочных желез и подготовку их к секреции;

• регулирует ось гипоталамус - гипофиз - яичники: стимулирует выделение ЛГ в малых дозах и угнетает в больших, способствует освобождению из гипофиза ФСГ;

• влияет на обменные процессы в организме женщины (преобладают катабо-лические эффекты);

• оказывает антиэстрогенное действие, усиливает превращение эстрадиола в эстрон и эстриол;

• оказывает антиминералокортикоидное действие.

Фармакологическая активность синтетических гестагенов представ-лена в табл. 4.27. Данные приведены на основе относительной аффинности к тем или иным стероидным рецепторам.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Протективное воздействие на эндометрий с целью профилактики развития гиперплазии и рака при проведении ЗГТ заключается в снижении митоти-ческой активности в клетках эндометрия, а также в повышении активности 17β-гидроксидегидрогеназы, преобразующей эстадиол в менее активный эстрон.

Таблица 4.27. Фармакологическая активность гестагенов

Гестаген	Гестагенная	Эстро-генная	Антиэстро-генная	Андро-генная	Антиандро-генная	Глюкокор-тикоидная
Прогестерон	1	-	+	-	-	-
Дидрогестерон	4	-	+	-	-	-
Медроксипро-гестерона ацетат	4	-	+	±	±	+
Ципротерон	4	-	+	-	+++	+
Медрогестон®	4	-	+	-		-
Норэтистерон	4	+	++	++	-	-
Левоноргестрел	6	-	+++	+++	-	-
Дезогестрел	8	-	++	+	-	-
Гестоден	9	-	++	+	-	-
Норгестимат	6	-	++	+	-	-
Промегестон®	6	-	+	-	-	-
Диеногест	4	-	-	-	+	-
Дроспиренон	4	-	+	-	++	-

Примечание. « - » - отсутствие активности; «±» - слабая активность; «+» - умеренная активность; «++» - сильная активность; «+++» - очень сильная активность.

Антиандрогенным действием обладают ципротерон, дроспиренон и диеногест. Антиандрогенная активность обусловлена несколькими механизмами:

• блокированием выработки гонадотропинов гипофизом, что приводит к уменьшению синтеза андрогенов;
• прямым блокированием андрогенных рецепторов;

• ингибированием активности 5α-редуктазы, переводящей тестостерон в более активный дигидротестостерон;

• в сочетании с этинилэстрадиолом повышением уровня БСПС и отсутствием вытеснения андрогенов из связи с БСПС.

Гестагены могут неблагоприятно влиять на метаболизм липидов. Прогестерон и его аналоги (медроксипрогестерон) повышают концентрацию ЛПНП, не влияя на концентрацию ЛПВП или несколько снижая ее. В одном клиническом исследовании медроксипрогестерон снижал подъем концентрации ЛПВП, вызванный заместительной терапией конъюгированными эстрогенами, почти не препятствуя снижению концентрации ЛПНП. Микроионизированный прогестерон не подавляет влияние эстрогенов на концентрации ЛПНП и ЛПВП. Обладающие андрогенной активностью прогестины сильнее изменяют липидный профиль крови.

Прогестагены оказывают влияние и на углеводный обмен. Натуральный прогестерон повышает базальную концентрацию инсулина и его секрецию в ответ на прием углеводов, но толерантность к глюкозе обычно не меняет. В то же время

длительный прием более активных препаратов, например норгестрела, может снижать толерантность к глюкозе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В клинической практике используются препараты как для приема внутрь, так и для парентерального использования (внутримышечного, интравагинального, трансдермального).

При приеме гестагенов внутрь на дальнейшую активность оказывает влияние эффект первичного прохождения через печень. В ЖКТ происходит частичное метаболизирование гестагенов под влиянием редуктазы и дегидрогеназы. Далее по портальной системе гестагены достигают печени, где и метаболизируются под воздействием ферментов, включая цитохром P450. Экскретируются метаболиты с мочой и в небольшой доле с калом. Как и для эстрогенов, для гестагенов описана возможность энтерогепатической рециркуляции, клиническая значимость которой остается неуточненной. Натуральный прогестерон в зачительной степени подвержен ферментативному расщеплению под воздействием кишечных ферментов, а также отличается плохой всасываемостью в ЖКТ. Поэтому для перорально-го приема были разработаны микроионизированные формы прогестерона.

В крови прогестерон связывается с альбумином (около 80%), а также глюкокор-тикоидсвязывающим глобулином (около 18%), в свободной форме циркулирует около 2-3% гормона. Прогестины преимущественно переносятся альбумином и БСПС. За счет связывания с БСПС ряд прогестинов может вытеснять тестостерон из связи с транспортным белком, что частично обусловливает их андрогенную активность.

Данные о фармакокинетике гестагенов представлены в табл. 4.28.

Таблица 4.28. Фармакокинетика гестагенов

Гестаген	Биодоступность, %	Период достижения максимальной концентрации, ч	Период полувыведения, ч	Средняя суточная доза, мг
Прогестерон	5	1-4	16-18	100-300
Медроксипро-гестерона ацетат внутрь	>90	2-4	24	10
Медроксипро-гестерона ацетат внутримышечно	-	3 нед	50 дней	-
Норэтистерон	64	2	3-10	5
Левоноргестрел	89-99	0,9-2,3	13,2	0,15-0,25
Гестоден	99	1,7	12-14	0,075
Дезогестрел	76	1,6	11,8-23,9	0,15
Диеногест	96	1-2	11,6	4

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ПОКАЗАНИЯ

Гестагены применяют для контрацепции, преимущественно в составе КОК, для ЗГТ, в комплексном лечении дисфункциональных маточных кровотечений и патологии эндометрия, эндометриоза, для коррекции проявлений гиперандроге-нии, а также в качестве противоопухолевых средств.

В составе КОК синтетические гестагены разных групп сочетают с эстрогенами. Моногормональные гестагенные препараты (мини-пили) содержат минимальные количества препарата, необходимого для контрацепции; их назначают женщинам

с противопоказаниями к эстрогенам, женщинам после 40 лет, в период лактации. Пролонгированным действием обладают инъекционные препараты медрокси-прогестерона ацетата (150 мг вводят внутримышечно, контрацептивный эффект сохраняется в течение 3 мес) и подкожные имплантаты левоноргестрела (продолжительность действия до 5 лет). Выбор гормонального контрацептива проводят, учитывая тип гестагена, дозы входящих компонентов, фазность КОК. Также разработана внутриматочная гормоновысвобождающая система, объединяющая свойства внутриматочной и гормональной контрацепции. При ее использовании минимальная доза левоноргестрела поступает в полость матки, практически не оказывая системного воздействия.

При ЗГТ в постменопаузе гестагены добавляют к натуральным эстрогенам женщинам с интактной маткой для защиты эндометрия от пролиферативного действия эстрогенов, предотвращая развитие гиперплазии и рака эндометрия. После гистерэктомии добавлять гестагены к ЗГТ эстрогенами нецелесообразно. Безопасность гестагенов как класса стала подвергаться тщательному анализу после публикации результатов *Women's Health Initiative trial* в 2002 г., которые указывали на повышение риска развития рака молочной железы и сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток, получавших ЗГТ. Это исследование отражает анализ результатов только по одному из гестагенов - медроксипрогестерона ацетату. Поэтому экстраполирование его данных на всю группу препаратов не представляется возможным.

ЗГТ не рекомендуют проводить более 5 лет после наступления менопаузы. Гестагены при ЗГТ назначают в циклическом (в течение последних 10-12 дней цикла) или в непрерывном (в течение всех 28 дней) режиме. При циклическом режиме соблюдают принцип минимальной дозы гестагена, и у 85-90% женщин наблюдают менструальноподобную реакцию. При непрерывном режиме общая доза гестагена выше, у большинства женщин наступает аменорея. Выбор препарата для ЗГТ осуществляют с учетом типа гестагена, длительности постменопаузы и желания женщины иметь или не иметь менструальноподобную реакцию.

С прогестагенным и антипролиферативным эффектом гестагенов связано их использование для лечения симптомов эндометриоза и профилактики его рецидивов. С этой же целью назначают гестагены в комплексе лечения гиперпластических процессов эндометрия.

Гестагены с антиандрогенными свойствами назначают в составе КОК пациенткам, страдающим андрогензависимыми заболеваниями (акне, гирсутизм, себорея, андрогенная алопеция, СПКЯ). Самым выраженным лечебным эффектом обладает ципротерон. Однако повышенная частота тромбоэмболий на фоне приема комбинации «ципротерон + этинилэстрадиол» по сравнению с другими КОК заставляет относиться к ней с осторожностью.

Кроме того, ципротерон назначают детям с ВДКН (с дефицитом 21-гидрокси-лазы и 11β-гидроксилазы) для улучшения ростового прогноза в рамках комбинированной терапии, включающей традиционные глюкокортикоиды и минерало-кортикоиды.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гестагены противопоказаны при заболеваниях печени, при остром тромбофлебите, тромбозе или тромбоэмболии, при беременности (однако прогестерон можно применять у беременных при недостаточности желтого тела, угрозе прерывания беременности, с токолитической целью), при маточных кровотечениях неясного генеза (использование гестагенов может задержать своевременную диагностику основного заболевания, включая злокачественные опухоли органов малого таза), при повышенной чувствительности к гестагенам. Гестагены проти вопоказаны при гормонально зависимых опухолях (злокачественные опухоли молочной железы, органов малого таза), однако некоторые гестагены (медрок-сипрогестерона ацетат, мегестрол) используют в качестве паллиативной терапии при раке у определенного контингента больных.

При ряде заболеваний (бронхиальная астма, тяжелая АГ и сердечная недостаточность, эпилепсия, мигрень) перед назначением гестагенов следует тщательно оценить соотношение польза/риск. При почечной недостаточности гестагены могут дополнительно увеличить задержку жидкости. Не рекомендуют назначать гестагены при тяжелых формах СД, особенно при развитии микро- и макроангио-патий. У больных с гиперлипидемией гестагены, особенно с андрогенной активностью, создают проблемы с контролем уровня холестерина.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Основная проблема при использовании гестагенов, в том числе в виде мини-пили, - это «прорывные» маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения. Нередко после прекращения приема гестагенов диагностируют аменорею (отсутствие менструаций в течение 6 мес). Иногда происходит спонтанное восстановление менструального цикла через 12 мес с полной нормализацией репродуктивной функции.

Гестагены могут нарушать толерантность к глюкозе у женщин, уже имеющих нарушения углеводного обмена и/или наследственную предрасположенность к ним. Гипергликемия зафиксирована у 16% пациенток, использующих высокие дозы мегестрола. Назначение гестагенов при СД необходимо проводить под тщательным наблюдением врача и контролем уровня глюкозы в плазме крови.

Реже при использовании гестагенов наблюдают галакторею, кожную сыпь, депрессии. Развитие депрессий связывают с изменением метаболизма триптофана под влиянием гестагенов. В таких случаях показан дополнительный прием витамина B_6 или переход на препарат, содержащий другой гестагенный компонент.
Достаточно редко при использовании гестагенов возникают тромбоэмболии и тромбозы (как правило, на фоне высоких доз - обычно при лечении злокачественных опухолей). До настоящего времени не определено, влияние ли это высоких доз гестагена на развитие тромбоза или данное осложнение является следствием основного заболевания.

При назначении высоких доз медроксипрогестерона ацетата возможно развитие симптомов гиперкортицизма (лунообразное лицо, увеличение массы тела).

Использование имплантатов левоноргестрела может привести к возникновению головной боли у 24% женщин, изменению настроения и нервозности у 16%, увеличению яичников и развитию кист у 10%. Последняя нежелательная реакция проходит, как

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

правило, самостоятельно и редко требует хирургического лечения. В местах инъекций или имплантации гестагенов иногда появляется боль, покраснение, раздражение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Препараты, индуцирующие ферменты печени (гризеофульвин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и рифабутин), могут существенно уменьшать эффект большинства гестагенов, ускоряя их метаболизм в печени. Фенитоин и рифампицин также увеличивают концентрацию БСПС в сыворотке, это приводит к уменьшению свободной фракции гестагенов и снижает их эффект. Также выявлено снижение эффективности КОК при одновременном приеме антибиотиков, например тетрациклинового и пенициллинового ряда. Однако нет четких доказательств, что снижение контрацептивного эффека при приеме антибиотиков связано именно с уровнем циркулярующих гестагенов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н. Формула жизни - дегидроэпиандросте-рон: свойства, метаболизм, биологическое значение. - М., 2004. - 155 с.

2. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. - М., 2002.
3. Дедов И.И., Калинченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. - М.: Практическая медицина, 2006. - 240 с.

4. Колода Д.Е. Возрастной гипогонадизм у мужчин // Алгоритмы диагностики и лечения. Эндокринные заболевания / Под ред. Г.А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2008.

5. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М., 2006.

6. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии / Под ред.

В.И. Кулакова, В.Н. Серова. - М., 2005.

7. Шенфилд Г., Колмэн П., Даймонд Т. Эндокринология: Справочник практикующего врача / Пер. с англ. - М.: Литтерра, 2005.

8. American Assotiation of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Managment of Postmenopausal Osteoporosis // Endocrine Practice. - 2001. - Vol. 7 (4). - P. 293-313.

9. Basic and Clinical Pharmacology / Ed. by B.G. Katzung. - 10th ed. - McGraw-Hill Medical, 2006. - 1179 p.

10. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2010. - Vol. 95 (6). - P. 2536-2559.

11. Greenspan?s Basic and Clinical Endocrinology / Ed. by D.G. Gardner, D.M. Shoback. - 8th ed. - McGraw-Hill Medical, 2007. - 960 p.

12. Griffin J.E., Wilson J.D. Disorders of the Testes and the Male Reproductive Tract // Williams Textbook of Endocrinology / H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen (Eds). - Saunders, 2008. - 11 th ed. - 1936 p.

13. Gartner R., Haen E. Endokrinpharmakologie: Pharmakotherapie mit Hormonen // Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie / Ed. by W. Forth. - Aufl. - Munchen: Urban & Fischer, 2001. - P. 671-737.
14. Hebel S.K. Drug Facts and Comparisons. Pocket Version. - 8th ed. - Wolters Kluwer,

2003.

15. Hewitt S.C., Korach K.S. Physiology of estrogen action. UpToDate. - 2007. - Version

15.1.

16. Lacy C.F., Armstrong L.L., Goldman M.P. et al. // Drug Information Handbook. -

11th ed. - Lexi-Comp, 2003.

17. Loose D.S., Stancel G.M. Estrogens and progestins // L. Brunton, J. Lazo, K. Parker (Eds). Goodman & Gilman?s The Pharmacologic Basis of Therapeutics. - McGraw-Hill Professional, 2005. - 11th ed. - 1984 p.

18. Nieschlag E. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations // International Journal of Andrology. -

2005. - N 28. - P. 125-127.

19. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women?s Health Initiative Randomized Controlled Trial // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 321-333.

20. Snyder P.J. Androgens // Goodman & Gilman?s The Pharmacologic Basis of Therapeutics. - 11th ed. - McGraw-Hill Professional, 2005. - 1984 p.

21. Solomon C.G., Dluhy R.G. Rethinking Postmenopausal Hormone Therapy // New England Journal of Medicine. - 2003. - Vol. 348 (7). - P. 579.

22. Stanczyk F.S., Hapgood J.P., Winer S., MishellJr.D. M. Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects // Endocrine Reviews. - 2013. - Vol. 34-42. - P. 171-208.

23. Strauss J.F., Barbieri R.L. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. - Elsevier Health Sciences, 2013-7th ed. - 960 p.

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН И КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.

ЛС, которые обсуждаются в этой главе, главным образом применяются для лечения патологии костной ткани, ОЩЖ и нарушений со стороны продукции и метаболизма D-гормона. Препараты, влияющие на костный обмен [бисфосфо-наты, антитела к рецептору-активатору ядерного фактора к-В (RANKL - *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand),* терипаратид в комбинации с препаратами кальция и витамина D], применяются для патогенетического лечения остеопо-роза. Препараты кальция и витамина D повсеместно используются при алиментарном дефиците этих веществ. Кроме того, препараты витамина D, кальция, фосфора и

https://t.me/medicina_free

фосфатбиндеры используют при различных нарушениях фосфорно-кальциевого обмена: при гипопаратиреозе, остеомаляции и других формах гипо-кальциемии, гипофосфатемии, почечной недостаточности. Для лечения вторичного и в некоторых случаях ПГПТ применяются агонисты кальциевых рецепторов. Бисфосфонаты - препараты выбора для лечения болезни Педжета костей (деформирующий остеит), могут назначаться при гиперкальцемии различного генеза.

Препараты витамина D

Термин «витамин D» объединяет две природные формы витамина D: D_2 (эргокальциферол) и D_3 (колекальциферол), активные метаболиты витамина D (кальцитриол, альфакальцидол) и селективный активатор рецептора витамина D - парикальцитол. Структурные аналоги витамина D_2 (дигидротахистерол) в настоящее время не используются.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Нативные препараты витамина D (эргокальциферол и колекальциферол) претерпевают два превращения (гидроксилирование в положении 25 в печени и в положении 1 главным образом в почках) до образования D-гормона. Эти пре-параты накапливаются в организме в биологически неактивной форме и превращаются в 1,25-D-гормон по мере необходимости, поэтому их можно принимать в интермиттирующем режиме. Активные метаболиты витамина D и их аналоги уже гидроксилированы в положении 1 (альфакальцидол) или в положении 25 и 1 (кальцитриол), поэтому обладают значительно большей биологической активностью. Кальцитриол [1α, 25-$(OH)_2D_3$, или D-гормон] связывается с рецептора-ми к D-гормону. Эти рецепторы широко представлены в организме, они обнаружены не только в классических для витамина D органах-мишенях - кишечнике, почках и костях, но и в головном мозге, сердце, поджелудочной и паращитовид-ных железах, коже и других органах и тканях. Витамин D-рецепторы относят к суперсемейству рецепторов стероидно-ретиноидно-тиреоидных гормонов. Эти рецепторы локализуются в клеточном ядре и способны избирательно связываться с небольшими по размерам липофильными молекулами-лигандами, проникающими через клеточную мембрану с последующей диффузией в ядро. В результате образуются димерные молекулы, связываемые со специфичным реагирующим элементом ядерной ДНК, и происходит модуляция транскрипции генов в клетках-мишенях.

Активация витамин D-рецепторов в органах-мишенях обусловливает следующие эффекты:

• усиление всасывания кальция в кишечнике (за счет повышения образования внутри энтероцитов кальцийсвязывающих белков, ответственных за его транспорт);

• нормализация процессов костного ремоделирования: костеобразования и высвобождения кальция из костей в ходе костного разрушения;

• подавление секреции ПТГ;

• улучшение нервно-мышечной проводимости и сократимости двигательных мышц, а также координации движений.

Витамин D *in vitro* повышает синтез цитокинов (трансформирующего фактора роста-β и ИФР-II), стимулирующих пролиферацию и дифференцировку остеобластов, увеличивает количество рецепторов к ИФР-I и стимулирует связывание с ними ИФР-I (этот фактор роста стимулирует активность остеобластов). Под влиянием кальцитриола и альфакальцидола происходит также увеличение синтеза в остеобластах коллагена 1-го типа и матричных белков (в том числе остеокаль-цина и остеопонтина), играющих важную роль в процессах формирования и минерализации костной ткани.

В фармакокинетике ЛС на основе нативных форм витамина D и их активных метаболитов есть существенные различия, что во многом определяет их практическое использование.

Нативные витамины D_2 и D_3 всасываются в верхнем отделе тонкого кишечника, поступая в составе хиломикронов в его лимфатическую систему, в печень и далее в кровеносное русло. Их максимальная концентрация в сыворотке крови отмечается в среднем через 12 ч после однократной дозы и возвращается к исходному уровню через 72 ч. Возможно депонирование витаминов D_2 и D_3 в жировой и мышечной тканях при применении в высоких дозах. Витамин D экскретируется с желчью в виде метаболитов.

Кальцитриол быстро всасывается в тонком кишечнике. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови наблюдается через 2-6 ч и существенно снижается через 4-8 ч. Период полувыведения составляет 3-6 ч. При повторном приеме равновесные концентрации достигаются в пределах 7 сут. В отличие от природного витамина D_3 кальцитриол не требует превращения в активную форму и уже через 2-6 ч вызывает повышение кишечной абсорбции кальция. Препарат выводится с желчью и вовлекается в энтерогепатическую циркуляцию.

Фармакокинетика **альфакальцидола** имеет свои особенности, так как это ЛС считают пролекарством, т.е. веществом, превращающимся в активную форму только после введения в организм. Альфакальцидол, как и кальцитриол, быстро всасывается из ЖКТ. Время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови 8-18 ч. В печени при участии фермента 25-гидроксилазы происходит быстрая биотрансформация альфакальцидола в активный метаболит витамина D_3 - кальцитриол, меньшая же часть препарата тем же ферментом метаболизиру-ется непосредственно в костях. В отличие от природного витамина D, одностадийная биотрансформация альфакальцидола происходит главным образом в печени, а не в почках, что позволяет использовать его у пациентов с почечной патологией, в том числе у лиц пожилого возраста. Дальнейшие этапы фармакокинетики и метаболизма альфакальцидола сходны с таковыми у кальцитриола.

Высоким сродством к рецептору витамина D обладает **парикальцитол.** Изменения в строении молекулы парикальцитола приводят к тому, что он селективно связывается только с определенными рецепторами к витамину D, причем с разной степенью аффинности. Эта связь мобилизует коактиваторы ядерных рецепторов, отличные от таковых при воздействии неселективных рецепторов к витамину D, что приводит к трансактивации различных генов и определяет разницу в физиологических процессах минерального и костного метаболизма.

Технология микрочипирования ДНК использовалась для оценки профиля экспрессии генов в культуре гладкомышечных клеток коронарных артерий человека, подвергшихся инкубации с кальцитриолом и парикальцитолом. Хотя большая часть профиля была идентичной, парикальцитол активировал и инактивировал ряд иных генов, нежели кальцитриол. При оценке транскрипционной регуляции генов, ответственных за транспорт Са, парикальцитол в 10 раз слабее, чем кальци-триол, индуцирует кальбидин D-мРНК и меньше индуцирует появления кальциевых транспортных каналов в ткани. Тканевая селективность может быть частично обусловлена различным эффектом парикальцитола и кальцитриола на синтез метаболических ферментов, таких как цитохром Р450 (CYP) 3А9 и CYP24A1. Другим преимуществом селективной активации рецепторов к витамину D является широкое терапевтическое окно (т.е. большой интервал безопасных доз) парикальцитола. Для одинакового повышения уровня Са в

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

сыворотке требуется доза парикальцитола, в 10 раз большая, чем доза кальцитриола. Парикальцитол не повышает уровень фосфора, в то время как кальцитриол приводит к достоверному повышению фосфора. Парикальцитол одинаково с кальцитриолом понижает уровень ПТГ. В рандомизированном двойном слепом активно контролируемом исследовании с 29 больными ХБП на гемодиализе, у которых потребление Са составляло 2 г/сут, парикальцитол в дозе 6 мкг/сут приводил к всасыванию Са на 15% меньше, чем кальцитриол в дозе 2 мкг/сут. Вследствие разницы в абсорбции Са назначение кальцитриола приводило к дополнительному накоплению до 46 мг элементарного Са ежедневно в сравнении с больными, принимающими парикальцитол.

ПОКАЗАНИЯ

Нативные препараты витамина D

Нативные препараты витамина D длительное время используют для лечения дефицита витамина D, профилактики и в комбинированном лечении различных форм остеопороза, а также остеомаляции.

По данным исследований, препараты витамина D эффективны при профилактике постменопаузального остеопороза, особенно при сочетании с препаратами кальция при сроке лечения 1-3 года. Недостаточное поступление и усвоение пищевого кальция и дефицит витамина D способствуют развитию вторичного гиперпаратиреоза, повышению продукции ПТГ, что ведет к ускорению потери костной массы.

Для профилактики дефицита витамина D рекомендуется потреблять не менее 800 МЕ в сутки, максимально безопасной ежедневной дозой считается 10 000 МЕ. В ряде случаев в комбинации с витамином D назначают препараты кальция в дозе 500-1000 мг в сутки.

Рекомендуемый уровень витамина D в сыворотке крови 30 нг/мл. При установленном дефиците витамина D (уровень витамина D менее 20 нг/мл) рекомендуются лечебные дозы колекальциферола 400 000 МЕ по определенной схеме: например, по 50 000 МЕ 1 раз в неделю 8 нед. При содержании витамина D 21-30 нг/мл обычно достаточно 200 000 МЕ, т.е. 50 000 МЕ 1 раз в неделю 4 нед. Затем пациентам назначают поддерживающую терапию. В РФ используют две жидкие формы коле-кальциферола: аквадетрим• 500 МЕ в одной капле и вигантол• 500 МЕ в 1 капле.

При лечении препаратами, стимулирующими метаболизм витамина D (например, противосудорожные препараты, глюкокортикоиды и т.д.), при мальабсорбции или резистентности к витамину D, гипокальциемии, гипофосфатемии, остеомаляции дозу препарата витамина D необходимо увеличивать (см. соответствующие разделы). В большинстве таких случаев нативного витамина D (колекальциферо-ла) бывает недостаточно, и активные метаболиты витамина D оказывают более значимый положительный эффект.

Активные метаболиты витамина D

Альфакальцидол лучше использовать у пациентов с заболеваниями почек, в том числе у лиц пожилого возраста со сниженной функцией почек (СКФ менее 60 мл/мин). При значимой патологии печени (циррозе) оптимально применение кальцитриола. Кальцитриол активирует абсорбцию кальция в течение первых нескольких часов, однако из-за короткого периода полувыведения его назначают 2-3 раза в сутки. Альфакальцидол начинает действовать медленнее, однако его действие продолжительнее, что позволяет применять препарат 1-2 раза в день. Использование активных метаболитов витамина D (кальцитриола и альфакаль-цидола) ограничено риском гиперкальциемии и гиперкальциурии. В связи с этим назначение этих препаратов резервировано только для определенных категорий пациентов, в первую очередь для лечения гипокальциемий различной этиологии. Однако при установленном дефиците нативного витамина D даже у этих пациентов оправданна его компенсация. В ряде случаев активные метаболиты витамина D могут применяться в комбинации с антирезорбтивными препаратами (тенденция к гипокальциемии на фоне нативного витамина D, преодоление неэффективности терапии, снижение СКФ). Для монотерапии установленного остеопороза активные метаболиты витамина D в настоящее время не применяются.

Минимальные дозы активных метаболитов (0,25 мкг) назначают пациентам с терминальной почечной недостаточностью, дозу корригируют в зависимости от уровня кальция, фосфора, Са×Р произведения в сыворотке крови.

У других пациентов, которые принимают препараты, повышающие разрушение D-гормона, мальабсорбция и т.д., стартовая доза альфакальцидола 1 мкг один раз в день или кальцитриола 0,5 мкг в два приема с контролем содержания кальция, фосфора, креатинина каждые 2 нед в начале лечения, а также контролем кальциу-рии, с коррекцией дозы препаратов.

При остеомаляции, гипопаратиреозе, резистентности к витамину D и других формах гипокальциемии возможно значительное увеличение дозы активных метаболитов до 2-3 мкг и более под контролем уровня креатинина в сочетании с препаратами кальция.

Препараты активных метаболитов кальция, доступные в РФ, представлены в табл. 4.29.

Таблица 4.29. Активные метаболиты витамина D, доступные в РФ

Препарат	Действующее вещество и доступные дозы
Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева•) TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd. (Израиль)	Альфакальцидол (капсулы 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг)
Альфакальцидол (Альфадол•) Panacea Biotec, Ltd. (Индия)	Альфакальцидол (капсулы 0,25 мкг)
Альфакальцидол (Ван-Альфа•) Teijin Pharma, Limited (Япония)	Альфакальцидол (таблетки 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг)
Альфакальцидол (Оксидевит•) НПК ЭХО, ЗАО (Россия)	Альфакальцидол р-р для приема внутрь в масле 9 мкг/1 мл: фл.-капельн. 5 мл или 10 мл, фл. 5 мл или 10 мл
Альфакальцидол (Этальфа•) LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) (Дания) Представительство «Такеда» (Япония)	Альфакальцидол (капсулы 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг) р-р для в/в введения 2 мкг/1 мл: ампулы 1 мл 10 шт.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Кальцитриол (Рокальтрол•) F. Hoffmann-La Roche, Ltd. (Швейцария)	Кальцитриол (капсулы 0,25 мкг и 0,5 мкг)
Кальцитриол (Остеотриол•) TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd. (Израиль)	Кальцитриол (капсулы 0,25 мкг и 0,5 мкг)

Терапию препаратами витамина D проводят, как правило, в течение длительного времени. Витамин D необходимо комбинировать практически со всеми препаратами, применяемыми для профилактики и лечения остеопороза (эстрогенами, бисфосфонатами, деносумабом, препаратами ПТГ и др.).

Селективные активаторы витамина D-рецепторов

Парикальцитол (земплар•) был разработан для лечения вторичного гипер-паратиреоза у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Парикальцитол выпускается в виде капсул по 1 мкг, 2 мкг и 4 мкг и раствора 2 мкг, 5 мкг и 10 мкг в 1 мл для внутривенного введения в ходе диализа.

По данным сравнительного исследования, парикальцитол снижает ПТГ быстрее, чем кальцитриол, при этом гиперкальциемия развивается реже, большее число больных демонстрировавали стабильный уровень ПТГ до конца наблюдения (12-24 мес). В дальнейшем было показано, что парикальцитол может обеспечить длительный стабильный контроль секреции ПТГ у больных со средним и тяжелым вторичным гиперпаратиреозом, резистентным к лечению кальцитри-олом. Авторы исследования рекомендуют при резистентности к кальцитриолу у больных со среднетяжелым и тяжелым вторичным гиперпаратиреозом на фоне ХПН переходить на терапию парикальцитолом в дозе 3-4 мкг/диализ при ПТГ >800 пг/мл и в дозе 1,5-3 мкг/диализ при ПТГ 600-800 пг/мл. У больных ХБП додиализных стадий лечение активными метаболитами витамина D приводит к увеличению кальциурии, что в дальнейшем может привести к кальцифика-ции паренхимы почек и образованию мочевых камней. Парикальцитол выгодно отличается от кальцитриола и альфакальцидола по уровню индуцируемой кальциурии. Парикальцитол способен подавлять экспрессию гена ПТГ и синтез ПТГ, в то же время достоверно не повышать активность рецептора к витамину D в кишечнике, практически не стимулируя синтез Са-транспортного белка (каль-бидина) и в 7-10 раз менее активно мобилизуя кальций из кости по сравнению с кальцитриолом, что определяет преимущества этого препарата при применении у пациентов с почечной недостаточностью. В исследовании M. Teng и соавт. сравнивались группы диализных больных, получавших парикальцитол (*n*=21 021) и кальцитриол (*n*=38 378) на протяжении 36 мес. Двухлетняя выживаемость в группе парикальцитола была на 16% выше, чем в группе кальцитриола. Вывод о преимуществе терапии парикальцитолом над кальцитриолом в отношении выживаемости диализных больных сделан также в публикации D.W. Coyne с соавт. Преимущества парикальцитола у пациентов на гемодиализе ограничены применением этого препарата только для лечения вторичного гиперпаратиреоза на фоне терминальной почечной недостаточности. При титровании дозы пари-кальцитола может потребоваться более частое проведение лабораторных исследований. Когда доза подобрана, сывороточные уровни кальция и фосфора следует измерять по крайней мере 1 раз в месяц. Уровни ПТГ в сыворотке или плазме рекомендуется контролировать каждые 3 мес.

Не было выявлено различий эффективности или безопасности применения препарата у больных в возрасте младше 65 лет и старше 65 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказаниями к терапии препаратами витамина D считают индивидуальную гиперчувствительность к ним, а также гиперкальциемию, гиперфосфате-мию (за исключением случаев гипопаратиреоза) и гипермагниемию.

Противопоказания для применения парикальцитола: гипервитаминоз D; совместный прием с фосфатами или производными витамина D; гиперкальцие-мия; детский возраст до 18 лет (клинические исследования не проводились); пери-

од лактации (грудного вскармливания); повышенная чувствительность к пари-кальцитолу.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В связи с широтой терапевтического действия препараты нативных витаминов D_2 и D_3 относят к числу хорошо переносимых и безопасных ЛС с широким терапевтическим диапазоном, что дает возможность применять эти препараты в больших дозах (не рекомендуется 300 000 или 500 000 МЕ за один прием).

При применении активных метаболитов витамина D примерно у 0,5-2,0% пациентов возможно развитие ряда побочных эффектов, чаще гиперкальциемии и гиперфосфатемии, что вызвано усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. Оба эти эффекта проявляются недомоганием, слабостью, сонливостью, головными болями, тошнотой, сухостью во рту, запором или поносом, дискомфортом в эпигастральной области, болями в мышцах и суставах, кожным зудом, сердцебиениями. При индивидуально подобранной дозе указанные побочные эффекты наблюдают редко.

Описаны нежелательные явления при применении парикальцитола: тахикардия, сухость во рту, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота, извращение вкуса, головокружение, головная боль, пневмония, возможны аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Принимая во внимание особенности фармакокинетики и механизма действия препаратов витамина D, при их назначении необходимо учитывать возможность фармакологических взаимодействий с ЛС других групп. Так, в связи с повышенным риском развития гиперкальциемии на фоне препаратов витамина D у больных, получающих сердечные гликозиды, увеличивается риск сердечных аритмий. В таких случаях необходим контроль за уровнем кальция в крови.

Противосудорожные ЛС (барбитураты, фенитоин), а также другие ЛС, повышаю-щие активность печеночных ферментов, способны ослаблять действие препаратов витамина D, поэтому может возникать необходимость увеличения их дозировки. Риск развития гиперкальциемии повышается у пациентов, получающих одновременно с активными метаболитами витамина D препараты кальция или тиазидные диуретики, что требует индивидуального подбора дозировки ЛС.

Всасывание препаратов витамина D может снижаться при одновременном применении с минеральными маслами [парафин жидкий (вазелиновое масло•)], а также холестирамином, холестиполом, сукральфатом, большими дозами анта-цидных средств, включающих соединения алюминия.

При одновременном применении препаратов витамина D и магнийсодержащих антацидов или слабительных средств повышается риск развития гипермагниемии, особенно у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе.

https://t.me/medicina_free

Применение парикальцитола должно проводиться с осторожностью у пациентов, принимающих сердечные гликозиды (мониторинг гиперкальциемии). При изучении взаимодействия кетоконазола и парикальцитола при приеме внутрь было показано, что кетоконазол вызывает увеличение системной экспозиции парикальцитола примерно в 2 раза. Парикальцитол частично метаболизируется под действием изо-фермента CYP3A, а кетоконазол является мощным ингибитором этого изофермен-та, поэтому требуется осторожность при сочетанном применении парикальцитола с кетоконазолом и другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A.

Препараты кальция

ЛС, содержащие соли кальция, в течение многих десятилетий широко используются в медицине. Различают три группы ЛС, содержащих соли кальция. Это

монокомпонентные препараты различных солей кальция, двухкомпонентные формы, включающие наряду с солями кальция разные дозировки витамина D_3 (либо витамина C), а также поливитаминные препараты с минеральными добавками, многие из которых содержат кальций. Как правило, последнюю группу ЛС не используют для коррекции гипокальциемических состояний из-за низкого содержания кальция.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Физиологической активностью обладает ионизированный кальций. Ионы кальция активируют пластическую функцию остеобластов и остеоцитов, участвуют в формировании костной ткани и тканей зубов, составляют минеральную основу скелета, обеспечивая их прочность и твердость. Ион кальция взаимодействует с внутриклеточным белком кальмодулином, и этот комплекс осуществляет регуляцию многих биохимических процессов.

Кальций играет ключевую роль в ряде функций организма человека:

• делении и дифференцировке клеток;

• высвобождении медиатора из окончаний эфферентных нервов в синаптиче-скую щель и проведении нервных импульсов;

• цикле сокращение - расслабление гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры;

• деятельности нейросекреторных органов;

• процессе свертывания крови;

• трансмембранных ионных реакциях с участием селективных кальциевых каналов;

• регуляции проницаемости клеточных мембран и активности многих ферментов и других белковых, а также небелковых биологически активных веществ.

Участие кальция в столь разнообразных процессах объясняется его универсальной функцией в качестве вторичного посредника, осуществляющего передачу и реализацию биологического сигнала в клетках разных типов.

Препараты кальция восполняют дефицит этого иона.

Кальций всасывается и в тонком, и в толстом кишечнике с помощью двух механизмов: активной абсорбции (90%) и пассивной диффузии (10%). Всасывание зависит от pH желудочного сока. Блокаторы H_2-рецепторов, тормозящие желудочную секрецию, могут оказывать негативное влияние на всасывание кальция. Процесс всасывания зависит также от соотношения в пище кальция и фосфора, кальция и жиров. При большом содержании фосфора и жиров образуются нерастворимые соединения кальция, которые плохо всасываются. Всасывание солей кальция уменьшается при потреблении таких продуктов, как шпинат, ревень, отруби, зерновые блюда. У лиц пожилого возраста с пониженной желудочной секрецией всасывание карбоната кальция снижается, а лактата кальция не меняется. Основным биорегулятором всасывания кальция считают витамин D (D-гормон), повышающий всасывание кальция из ЖКТ.

В крови половина кальция находится в ионизированном виде и половина - в соединении с белками плазмы (в основном с альбуминами) и в форме плохо диссоциирующих неорганических и органических соединений. Депонируется кальций в костной ткани. Физиологической активностью обладает ионизированный кальций. Сдвиг pH плазмы в щелочную сторону уменьшает количество ионизированной формы, а сдвиг в кислую - увеличивает. Депонирование и мобилизация кальция из депо регулируются гормонами щитовидной (кальцитонин) и паращитовидных (ПТГ) желез.

Одна часть кальция выводится почками с мочой, другая экскретируется в кишечник с желчью и панкреатическим секретом. Витамин D усиливает процесс активной реабсорбции кальция в почках, уменьшая его выделение с мочой. Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Препараты кальция используют для профилактики и лечения гипокальциеми-ческих состояний, а также в комплексной терапии остеопороза. Для этих целей применяют моно- (кальций) и двукомпонентные (кальций + витамин D_3) ЛС с высоким содержанием кальция.

Среди широко применяемых солей кальция наименьшее количество кальция в 1 г соли содержится в глюконате кальция, наибольшее - в карбонате.

При остро развившейся гипокальциемии, когда уровень общего кальция ниже 1,9 ммоль/л (7,6 мг%), требуются неотложные мероприятия с применением внутривенного введения препаратов кальция: внутривенное медленное (в течение 5 мин) введение 30-50 мл 10% раствора кальция глюконата. В менее экстренных состояниях кальция глюконат разводят в 50 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы•) или 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно, капельно. Вливание можно повторить при отсутствии положительной динамики в состоянии пациента или сохранении низкого уровня кальция в течение 30 мин, дозы и способы введения меняются в зависимости от состояния пациента (в среднем вводят 15 мг/кг массы тела элементарного кальция за 4-5 ч, увеличивая уровень кальция в крови на 0,5-0,75 ммоль/л.)

В качестве поддерживающей терапии у пациентов с гипокальциемиями любой этиологии, а также при алиментарной недостаточности кальция, для профилактики остеопороза и в комбинации с препаратами для лечения остеопороза используют

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

соли кальция для приема внутрь. Как правило, препараты кальция комбинируют с витамином D. Оптимально применение солей кальция в комбинации с большим содержанием витамина D (из расчета суточного потребления не менее 800 МЕ колекальциферола), в то время как в комбинации с активными метаболитами витамина D можно использовать препараты кальция (500 мг/сут) без витамина D или с его минимальным количеством. Некоторые коммерчески доступные в РФ препараты кальция сведены в табл. 4.30.

Таблица 4.30. Некоторые препараты, содержащие различные соли и дозы кальция, а также витамина D для поддерживающей терапии дефицита кальция и витамина D

Название препарата	Состав 1 таблетки
Кальция карбонат + кальция лактоглюконат (Кальций Сандоз Форте•) (таблетки шипучие) Sandoz, d. d. (Словения), Famar Orleans (Франция) Представительство «Сандоз» (Швейцария)	Кальция карбонат 1132 мг, кальция лактоглюконат 875 мг, что соответствует 500 мг элементарного кальция
Кальция карбонат + колекальциферол (Кальций-Д3 Никомед•) (жевательные таблетки) Nycomed Pharma, AS (Норвегия) Представительство «Такеда» (Япония)	Кальция карбонат 1250 мг, что соответствует 500 мг элементарного кальция, колекальциферол 200 МЕ
Кальция карбонат + колекальциферол (Кальций Д3 Классик•) (жевательные таблетки) Владелец регистрационного удостоверения: Фармацевтическое предприятие «Оболенское», ЗАО (Россия)	Кальция карбонат 1250 мг, что соответствует 500 мг элементарного кальция, колекальциферол 200 МЕ

Окончание табл. 4.30

Название препарата	Состав 1 таблетки
Кальция карбонат + колекальциферол (Кальций-Д3 Никомед Форте•) (жевательные таблетки) Nycomed Pharma, AS (Норвегия) Представительство «Такеда» (Япония)	Кальция карбонат 1250 мг, что соответствует 500 мг элементарного кальция, колекальциферол 400 МЕ
Кальция карбонат + колекальциферол (Компливит кальций Д3 форте•) (жевательные таблетки) «Фармстандарт-Уфавита», ОАО (Россия)	Кальция карбонат 1250 мг, что соответствует 500 мг элементарного кальция, колекальциферол 400 МЕ
Кальция карбонат + колекальциферол (Кальций Д3 Классик•) (жевательные таблетки) Фармацевтическое предприятие «Оболенское», ЗАО (Россия)	Кальция карбонат 1250 мг, что соответствует 500 мг элементарного кальция, колекальциферол 400 МЕ
Кальций-Д3 Актавис• Actavis Group hf. (Исландия), производство Индонезия	Колекальциферол 400 МЕ, кальций 218 мг
Кальцемин• Владелец регистрационного удостоверения: SAGMEL, Inc. (США) Представительство «Байер ХелсКэр АГ» (Германия)	Кальций (в форме цитрата и карбоната) 250 мг, колекальциферол (вит. D_3) - 50 МЕ, медь (в форме оксида) - 500 мкг, цинк (в форме оксида) 2 мг, марганец (в форме сульфата) 500 мкг, бор (в форме натрия бората) 50 мкг
Кальцемин адванс• Владелец регистрационного удостоверения: SAGMEL, Inc. (США) Представительство «Байер ХелсКэр АГ» (Германия)	Кальций (в форме цитрата и карбоната) 500 мг, колекальциферол (вит. D_3) 200 МЕ, магний (в форме оксида) 40 мг, медь (в форме оксида) 1 мг, цинк (в форме оксида) 7,5 мг, марганец (в форме сульфата) 1,8 мг, бор (в форме натрия бората) 250 мкг

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Общие противопоказания к лечению препаратами кальция - гиперкальцие-мия. Препараты кальция, как правило, противопоказаны при гиперкальциурии, тяжелой почечной недостаточности, нефроуролитиазе, нефрокальцинозе, индивидуальной непереносимости к компонентам препарата. С высокой степенью осторожности препараты кальция применяют при склонности к тромбозам, распространенном атеросклерозе, фибрилляции желудочков, применении сердечных гликозидов, а также при аритмии, ИБС, выраженной гипертензии, в старческом возрасте.

У пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции почек, а также при наличии в анамнезе указаний на мочекаменную болезнь необходим регулярный контроль экскреции кальция с мочой с целью коррекции дозы препаратов кальция или отмены лечения ими. Кроме того, больным со склонностью к образованию мочевых камней рекомендуют увеличить потребление жидкости.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При приеме внутрь препаратов кальция возможны боли в подложечной области, изжога, нарушения стула.

Подкожное или внутримышечное введение может вызвать некроз тканей и абсцесс. При слишком быстром внутривенном введении возможно появление металлического привкуса во рту, чувства жара, гиперемии лица, брадикардии, гипотонии и даже фибрилляции желудочков.

Чаще побочные эффекты, характерные для внутривенного и внутримышечного путей введения, возникают при использовании хлорида и глюконата кальция.

https://t.me/medicina_free

Повышение содержания кальция в крови (гиперкальциемия) проявляется нарушением стула (запором), жаждой, полиурией, спутанностью сознания.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Принимая во внимание свойства, особенности фармакокинетики и механизма действия препаратов кальция, необходимо учитывать возможность фармакологических взаимодействий с ЛС других групп. Так, в связи с небольшим, но все-таки существующим риском развития гиперкальциемии у больных, принимающих препараты сердечных гликозидов, может увеличиваться возможность появления сердечных аритмий. В таких случаях необходим контроль за уровнем кальция в крови. Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция с мочой, поэтому следует учитывать риск развития гиперкальциемии при одновременном назначении их с препаратами кальция.

Препараты кальция нельзя принимать совместно с карбонатами, салицилатами, сульфатами, так как эти соединения образуют нерастворимые или труднорастворимые соли кальция.

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, тормозящие желудочную секрецию, могут оказывать негативное влияние на всасывание кальция.

Препараты кальция могут снижать эффект верапамила и атенолола.

Антипаратиреоидные средства (кальцимиметики)

Для лечения различных форм гиперпаратиреоза и сопутствующей гиперкаль-циемии был создан агонист кальций-чувствительных рецепторов клеток ОЩЖ - цинакалцет (мимпара•).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Кальций-чувствительные рецепторы, находящиеся на поверхности главных клеток паращитовидных желез, являются основными регуляторами секреции ПТГ. Цинакалцет обладает кальцимиметическим действием, непосредственно снижающим уровень ПТГ, повышая чувствительность рецепторов к внеклеточному кальцию. Снижение ПТГ сопровождается снижением содержания кальция в сыворотке крови.

Снижение уровня ПТГ коррелирует с концентрацией цинакалцета. Вскоре после приема цинакалцета уровень ПТГ начинает понижаться: при этом максимальное снижение происходит примерно через 2-6 ч после приема дозы препарата. Затем концентрация цинакалцета начинает снижаться, а уровень ПТГ увеличивается в течение 12 ч после приема, и далее подавление ПТГ остается примерно на одном и том же уровне до конца суточного интервала при режиме дозирования 1 раз в сутки.

Абсолютная биодоступность цинакалцета при приеме натощак составляла около 20-25%. Прием вместе с пищей увеличивал биодоступность цинакалцета на 50-80%. Подобное повышение концентрации цинакалцета в плазме крови наблюдалось независимо от содержания жира в пище. Связывание с белками плазмы 97%. Метаболизируется преимущественно при участии изоферментов CYP3A4 и CYP1A2 до неактивных метаболитов.

Рекомендуемая начальная доза составляет 30 мг 1 раз в сутки. Затем доза повышается титрованием под контролем содержания ПТГ и кальция в крови. Максимальная доза, в зависимости от показаний и эффективности лечения, может составлять 180-360 мг/сут.

ПОКАЗАНИЯ И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Официальные показания к назначению цинакалцета:

• Вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе. Цинакалцет может также назначаться в составе комбинированной терапии, включающей препараты, связывающие фосфаты, и/или витамин D.

• Гиперкальциемия, вызванная следующими заболеваниями: ◊ карцинома паращитовидных желез;

◊ ПГПТ, если паратиреоидэктомия клинически неприемлема или противопоказана.

Эффективность цинакалцета у пациентов со вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической почечной недостаточности

В ходе клинических исследований лечение цинакалцетом привело к статистически и клинически значимому улучшению всех метаболических исходов у пациентов со вторичным гиперпаратиреозом, получающих гемодиализ. Статистически значимо (*p* <0,001) больший процент пациентов достиг снижения интактного ПТГ до уровней, не превышающих 250 пг/мл, а именно 40% пациентов, рандомизированных для получения цинакалцета, и 5%, рандомизированных для получения плацебо, медиана интактного ПТГ, снизилась на 50% в группе, получающей цинакалцет, по сравнению с увеличением на 4% в группе плацебо во время фазы оценки эффективности. Влияние лечения цинакалцетом на концентрацию интактного ПТГ можно ожидать уже через первые 2 нед применения препарата. При применении перитонеального диализа лечение цинакалцетом было также эффективно для снижения уровня интактного ПТГ (≤250 пг/мл) у 38% пациентов.

Значительное снижение значений сывороточного Ca×P, кальция и фосфора, было выявлено упациентов, получавших лечение цинакалцетом, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. После объединенного анализа результатов трех основных исследований (3 фазы) цинакалцет уменьшил значения сывороточного Ca×P на 17% во время фазы оценки эффективности по сравнению с преимущественным отсутствием изменений в группе плацебо. Снижение сывороточного Ca×P было результатом снижения как сывороточного кальция (7%), так и сывороточного фосфора (10%). Важно отметить, что наибольшая эффективность была показана у пациентов с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом (>800 пг/мл), которым была рекомендована паратиреоидэктомия, у пациентов, которым были противопоказаны стеролы витамина D в связи с повышенным уровнем кальция и/или фосфора, и у пациентов, не получающих витамин D. Цинакалцет снижал уровни интактного ПТГ и Ca×P независимо от того, имели ли пациенты снижение, отсутствие изменений или увеличение данных показателей при сопутствующей терапии витамином D во время исследования. К окончанию первого года лечения средние значения интактного ПТГ снижались на 44% в группе, получающей цина-калцет, по сравнению с 14%-ным увеличением в группе плацебо. Снижение Ca×P при использовании

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

цинакалцета также сохранялось в течение более чем 12 мес. К окончанию исследования средние значения Ca×P были снижены на 9% от исходного уровня в группе, получающей цинакалцет, по сравнению со снижением на 1% в группе, получающей плацебо.

При вторичном гиперпаратиреозе на додиализной стадии ХПН цинакалцет снизил концентрации интактного ПТГ по сравнению с исходным значением в среднем на 43-59% во время фазы оценки эффективности по сравнению со средним увеличением на 1-6% в группе, получающей плацебо. К тому же 5690 пациентов, получающих лечение цинакалцетом, имели ≥30% снижение от исходного уровня ПТГ во время фазы оценки эффективности по сравнению с 10-28% пациентов, получающими плацебо (значения «р» варьировали от <0,001 до 0,006).

Эффективность при карциноме паращитовидных желез и первичном гиперпаратиреозе

В ходе основного исследования 46 пациентов (29 пациентов с диагнозом «карцинома паращитовидных желез» и 17 - с ПГПТ, у которых паратиреоидэктомия не дала результатов или противопоказана) получали цинакалцет до 3 лет (в среднем 328 дней для пациентов с карциномой паращитовидной железы и 347 дней для пациентов с ПГПТ).

У пациентов с карциномой паращитовидных желез средняя концентрация кальция снижалась с 14,1 до 12,4 мг/дл (3,5 ммоль/л - 3,1 ммоль/л), в то время как у пациентов с ПГПТ концентрация кальция в сыворотке крови снижалась с 12,7 до 10,4 мг/дл (3,2 ммоль/л - 2,6 ммоль/л). У 18 пациентов из 29 (62%) с карциномой паращитовидных желез и 15 пациентов из 17 (88%) с ПГПТ достигнуто снижение концентрации кальция в сыворотке на ≥1 мг/дл (≥0,25 ммоль/л).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЦИНАКАЛЦЕТА

Противопоказания: детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Цинакалцет не следует применять при концентрации кальция в сыворотке крови (с поправкой на альбумин) ниже минимального предела нормального диапазона. Поскольку цинакалцет понижает концентрацию кальция в сыворотке крови, необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов в отношении развития гипокальциемии.

В случае гипокальциемии для повышения уровня кальция в сыворотке крови можно использовать кальцийсодержащие препараты, витамин D и/или провести коррекцию концентрации кальция в растворе при диализе. При устойчивой гипокальциемии следует снизить дозу или прекратить применение цинакалцета. Потенциальными признаками развития гипокальциемии могут быть парестезии, миалгии, судороги, тетания.

Цинакалцет не показан пациентам с ХБП, не находящимся на диализе, в связи с возрастанием риска развития гипокальциемии (концентрация сывороточного кальция <8,4 мг/дл или <2,1 ммоль/л) по сравнению с пациентами, находящимися на диализе, что может быть обусловлено более низким начальным уровнем кальция и/или наличием остаточной функции почек.

С осторожностью и под тщательным контролем функции печени следует применять цинакалцет у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (по шкале Чайлда-Пью), так как в таких случаях концентрация цинакал-цета в плазме крови может быть в 2-4 раза выше.

При хроническом подавлении концентрации ПТГ ниже концентрации, составляющей приблизительно 1,5% от верхней границы нормы по результатам анализа интактного ПТГ, может развиться адинамическая болезнь кости. Если концентрация ПТГ снижается ниже рекомендуемого диапазона, следует уменьшить дозу цинакалцета и/или витамина D или прекратить терапию.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Очень часто тошнота, рвота; часто анорексия; иногда диспепсия, диарея; часто головокружение, парестезии; иногда судороги; часто миалгия; часто снижение уровня тестостерона; часто - сыпь; иногда - реакции гиперчувствительности; у пациентов с сердечной недостаточностью регистрировались отдельные идиосинкразические случаи снижения АД и/или ухудшения течения сердечной недостаточности; часто астения, гипокальциемия.

Некоторые побочные реакции цинакалцета могут влиять на способность к управлению автотранспортом или работе с механизмами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Цинакалцет частично метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременный прием кетоконазола (сильный ингибитор CYP3A4) в дозе 200 мг 2 раза в сутки приводил к повышению концентрации цинакалцета в плазме примерно в 2 раза. При необходимости одновременного приема мощных ингибиторов (например, кетоконазола, итраконазола, телитромицина, ворико-назола, ритонавира) или индукторов CYP3A4 (например, рифампицина) может потребоваться коррекция дозы цинакалцета.

В экспериментальных исследованиях *in vitro* показано, что цинакалцет частично метаболизируется при участии изофермента CYP1A2. Курение стимулирует активность CYP1A2. Клиренс цинакалцета на 36-38% выше у курящих, чем у некурящих. Влияние ингибиторов CYP1A2 (флувоксамина, ципрофлоксацина) на концентрацию цинакалцета в плазме не изучался. Может потребоваться коррекция дозы, если во время терапии препаратом пациент начинает/прекращает курение или начинает/прекращает одновременный прием мощных ингибиторов CYP1A2.

Цинакалцет является мощным ингибитором CYP2D6. Сочетанное применение цинакалцета и препаратов с узким терапевтическим диапазоном и/или вариабельной фармакокинетикой, метаболизирующихся изоферментом CYP2D6 (например, флекаинид, пропафенон, метопролол, дезипрамин[р], нортриптилин, кломипра-мин), может потребовать коррекции дозы этих препаратов.

При одновременном приеме цинакалцета в дозе 90 мг 1 раз в сутки с дезипра-мином[р] (трициклический антидепрессант, метаболизирующийся CYP2D6) в дозе 50 мг повышается уровень экспозиции дезипрамина[р] в 3,6 раза у пациентов с активным метаболизмом CYP2D6.

Препараты фосфора и фосфатбиндеры

Фосфор широко распространен в природе и составляет около 0,9% массы Земли. В естественных условиях в чистом виде он не встречается, так как обладает высокой химической активностью и быстро образует химические соединения. Суточное потребление фосфора составляет 1200-1600 мг у взрослого человека. Бóльшая часть фосфора находится в костной ткани, обеспечивая эластичные свойства гидроксиаппатита. Фосфор входит в состав АТФ, ДНК, некоторых аминокислот и, следовательно, необходим для энергетического обмена и сохранения генетической информации. В норме человек получает

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

фосфор с пищей. Больше всего фосфора содержится в сухих дрожжах - 1290 мг на 100 г продукта, на втором месте молочные продукты, затем морепродукты. Лучше всего фосфор (90%) усваивается из молочных продуктов и хуже (20%) из растительных. При этом здоровый человек безопасно может употреблять неограниченное количество фосфора. Обмен фосфора осуществляется при взаимодействии активной формы витамина D (D-гормона), фактора роста фибробластов 23 и опосредованно ПТГ. D-гормон повышает всасывание фосфора в кишечнике, ПТГ повышает высвобождение фосфора из костной ткани при ее резорбции, а фактор роста фибробластов 23, напротив, усиливает выведение фосфора с мочой и переводит D-гормон в неактивную форму, тем самым уменьшая всасывание фосфора в кишечнике.

Низкое содержание фосфора встречается достаточно редко: при фосфопени-ческих формах остеомаляции, а также в случае эктопической секреции опухолью фактора роста фибробластов 23.

Для компенсаций нарушений фосфорного обмена при гипофосфатемии в ряде случаев используются препараты фосфора [внутривенно фосфат натрия или калия при уровне фосфора менее 0,8 нмоль/л в дозах 0,08 ммоль/кг (2,5 мг/кг) до 0,16 ммоль/кг (5 мг/кг) в течение 6 ч или в таблетках 1000-2000 мг (32-64 ммоль/л) фосфора в день (7-10 дней)], активные метаболиты витамина D: альфа-кальцидол, кальцитриол в высоких дозах.

На этапе клинических исследований находятся моноклональные антитела к фактору роста фибробластов 23.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

При приеме препаратов фосфора следует помнить, что увеличение его количества со съеденной пищей ощутимо затрудняет всасывание магния. Если в суточном рационе кальция будет больше, чем фосфора, то биодоступность фосфора уменьшается. Всасывание фосфора улучшается, если употреблять его совместно с витаминами A, D, F.

ФОСФАТБИНДЕРЫ

При серьезных нарушениях функции почек может наблюдаться гиперфосфате-мия.

Пациентам на гемодиализе показано соблюдение гипофосфатной диеты, что не всегда удается. Кроме того, при соблюдении гипофосфатной диеты в связи с ограничением потребления белка наблюдается недостаточное потребление калорий, гипоальбуминемия, что связано с увеличением заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП. В связи с этим становится актуальным применение фосфат-биндеров.

Фосфатбиндеры (препараты, связывающие фосфор и понижающие его содержание в крови) бывают нескольких видов:

• содержащие алюминий;

• на основе кальция (карбонат, глюконат или ацетат);

• не содержащие кальций (севеламер или лантана карбонат).

ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АЛЮМИНИЙ

Эффективными фосфатбиндерами являются препараты, содержащие алюминий, однако существует опасность развития алюминиевой интоксикации с микро-цитарной анемией, остеомаляцией и поражением ЦНС. В связи с этим вопрос о назначении данных препаратов остается спорным. В настоящее время их назначают короткими курсами для коррекции уровня фосфора.

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ КАЛЬЦИЯ

Фосфатбиндеры на основе кальция эффективно снижают уровень фосфора и ПТГ, но при этом увеличивается риск гиперкальциемии и кальцифилаксии, так как 20-30% принятого кальция поступает в кровоток. Самыми популярными из фосфатбиндеров, содержащих соли кальция, являются кальция карбонат и кальция ацетат. Однако терапия кальция карбонатом в больших дозах (5,5- 6,0 г/сут) связана с гиперкальциемией у 20% пациентов. При сравнении ацетата кальция с кальция карбонатом гиперкальциемия встречается реже. Обнаружена прямая связь между дозой назначенного кальция карбоната и ригидностью артериальной стенки, связанной с наличием в ней кальция. В связи с потенциальным риском сердечно-сосудистой кальцификации рекомендуется применение 1-2 г элементного кальция в день. При назначении препаратов витамина D увеличивается риск возникновения внескелетных кальцификаций. Goodman и соавт. пока-зали, что молодые диализные пациенты с кальцификацией коронарных артерий,

доказанной по КТ, употребляли в два раза больше кальцийсодержащих фосфат-биндеров, чем пациенты без депозитов кальция.

Необходимо избегать назначения кальция цитрата пациентам с уремией, особенно в случае применения препаратов, содержащих алюминий. Вследствие того что цитрат кальция способствует абсорбции алюминия через кишечник, может развиться алюминиевая интоксикация.

ПРЕПАРАТЫ, НЕ СОДЕРЖАЩИЕ КАЛЬЦИЙ И АЛЮМИНИЙ

С учетом всех осложнений, возникающих при применении фосфатбинде-ров, содержащих кальций и алюминий, были созданы препараты, не абсорбирующие кальций и не содержащие алюминий: севеламер и лантана карбонат. Фосфатбиндеры, не содержащие кальций, эффективно понижают уровень фосфора сыворотки, на определенное время могут остановить увеличение уровня ПТГ, но прямо не влияют на уровень ПТГ. Севеламер хорошо переносится пациентами, значительно замедляет прогрессию сосудистой кальцификации, однако по сравнению с препаратами, содержащими кальций, при длительном лечении хуже снижает уровень фосфора у гемодиализных пациентов. Для усиления подавления уровня ПТГ препарат может эффективно использоваться в комбинации с препаратами кальция и витамина D. Благоприятное плейотропное действие на липидный профиль (уменьшает уровень общего холестерина, ЛПНП, не влияет на уровень ЛПВП) может уменьшить сердечно-сосудистый риск, связанный с дислипидеми-ей. Однако при приеме севеламера увеличивается риск развития метаболического ацидоза в связи с уменьшением бикарбоната сыворотки. Плацебо-контролируемое исследование (продолжительность 17 мес), проведенное Collins и соавт. у гемо-диализных больных, показало, что у пациентов, принимающих севеламер, риск госпитализации был ниже, чем у пациентов группы контроля.

Необходимо учитывать, что севеломер снижает биодоступность ципрофлокса-цина на 50%.

Препараты для лечения остеопороза

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Препараты для лечения остеопороза вмешиваются в костное ремоделирование и опосредованно могут влиять на фосфорно-кальциевый обмен. В настоящее время для лечения остеопороза в РФ применяются следующие ЛС: терипаратид, деносумаб, азотсодержащие бисфосфонаты [алендроновая кислота (алендронат•), ризедронат, ибандроновая кислота, золедроновая кислота], стронция ранелат.

В зависимости от преимущественного влияния на процессы костного ремо-делирования выделяют препараты с анаболическим действием на кость (преимущественно стимулируют костеобразование) - терипаратид (форстео•) или антирезорбтивным эффектом (преимущественно подавляют костное разрушение) - деносумаб (пролиа•), бисфосфонаты. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен, базедоксифен[р], лазофоксифен[р]) также обладают антирезорбтивным и рядом плейотропных эффектов, однако в России отсутствуют.

ПРЕПАРАТЫ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

Основной точкой приложения для реализации эффекта терипаратида является остеобласт. На фоне лечения терипаратидом костный обмен повышается с преобладанием костеобразования, т.е. сначала повышаются маркеры костеобразования (на 150-200% N-концевой пропептид коллагена первого типа) и только потом (с формированием терапевтического окна для анаболического эффекта) - маркеры костного разрушения (на 58% для N-телопептида в моче). Более того,

исследования биопсий костной ткани человека позволили продемонстрировать, что наряду с общим повышением костного обмена наблюдаются процессы косте-образования, соответствующие моделированию, т.е. формированию новой молодой костной ткани, как это происходит у ребенка и подростка во время набора пика костной массы.

Механизмы повышения костеобразования в ответ на введение интермитирую-щих доз ПТГ являются предметом пристального изучения. Наиболее очевидным кажется взаимодействие ПТГ/ПТГ-связанный пептид. Через рецептор к ПТГ увеличивается экспрессия гена Runx2, повышается экспрессия других генов, способствующих дифференцировке остеобластов, в результате чего повышается остео-бластогенез и выживаемость остеобластов. Однако по мере накопления знаний становится очевидной вовлеченность нескольких сигнальных путей. Есть доказательства того, что анаболическое действие ПТГ реализуется через активацию канонического Wnt-сигнала. ПТГ ингибирует экспрессию склеростина и диккоп-фа-1 (Dkk-1) - основных ингибиторов Wnt-сигнала. Активация Wnt-сигнального пути вносит свой вклад в анаболический эффект терипаратида в трабекулярной костной ткани и влияет на повышение периостального костеобразования.

В основное исследование эффективности терипаратида - Fracture Prevention Trial (III фаза) - было включено 1637 женщин в постменопаузе. Женщины, включенные в исследование, должны были иметь как минимум один низкотравматичный перелом средней степени (снижение высоты тела позвонка на 26-40%) или два легких (снижение высоты тел позвонков на 20-25%) низкотравматичных перелома тел позвонков. Для тех пациентов, у кого было меньше двух переломов позвонков средней тяжести, оговаривалась необходимость снижения МПК как минимум на 1 стандартное отклонение (Т-критерий ≤-1,0), т.е. терипаратид стал фактически единственным препаратом, в критериях включения которого не требовалось снижения МПК до -2,5 по Т-критерию хотя бы в одном из отделов.

Включенные пациенты (средний возраст 69 лет) были рандомизированы на группы, получавшие плацебо (544 человека), 20 мкг (541 человек) и 40 мкг (552 человека) терипаратида в сутки в виде ежедневных подкожных инъекций. Все пациенты принимали препараты кальция (1000 мг/сут) и витамина D (400- 1200 ЕД/сут). Продолжительность лечения составила в среднем 18 мес.

Риск возникновения новых переломов тел позвонков у пациентов, получавших 20 мкг терипаратида, был снижен на 65% по сравнению с плацебо. Риск внепозвоночных переломов был снижен на 53% в группе 20 мкг по сравнению с плацебо. Лечение терипаратидом позволило уменьшить риск тяжелых переломов позвонков на 90%. Риск переломов позвонков статистически значимо снижался независимо от наличия предшествующих переломов и степени их тяжести. Эффективность терапии не зависела от возраста, снижения МПК и количества предшествующих переломов. Последующий анализ рентгенологический снимков позвоночника пациентов, включенных в это исследование, проводился с анализом количественным методом (снижение высоты тела позвонка на 20% и более) и полуколичественным методом при визуальной оценке. При такой комплексной оценке было получено снижение риска новых переломов позвонков на 84% (относительный риск = 0,16р <0,001), множественных переломов позвонков - на 94% (относительный риск = 0,06р <0,001) у пациентов, получавших терипаратид, по сравнению с плацебо.

Анаболическое действие терипаратида отражалось в дозозависимом увеличении преимущественно маркеров костеобразования, а также в меньшей степени маркеров костной резорбции. По результатам исследования было выявлено повышение МПК позвонков на 10-14%, повышение МПК шейки бедра на 3-5% за 18 мес терапии.

Положительная динамика МПК (минимум +3%) наблюдалась у 91% женщин, получавших терипаратид 20 мкг. Эффективность препарата в отношении снижения риска переломов не зависела от исходного уровня маркеров костного обмена.

Терипаратид выпускается в стеклянном картридже, который укреплен в одноразовую ручку, рассчитанную для введения 28 доз. Подкожные иньекции в дозе 20 мкг производятся самостоятельно пациентом 1 раз в сутки, ежедневно. Хранить препарат необходимо в холодильнике, однако в течение несколько часов возможно пребывание при комнатной температуре.

Особенностью лечения терипаратидом является проведение 1 курса лечения в течение жизни, длительностью до 24 мес максимально.

На основании полученных в исследованиях данных предполагается перед назначением препарата проводить следующее обследование пациентов: общий кальций сыворотки, общая ЩФ сыворотки, 25-гидроксивитамин D ПТГ, клиренс креатинина.

Безопасность применения терипаратида

Наиболее частыми побочными эффектами (менее 10% испытуемых) были головокружение (ортостатическая гипотензия, которая обычно не требовала прерывать лечение, случалась при введении первых доз терипаратида особенно при выполнении инъекции лежа) и судороги в ногах. Тошнота и головная боль носили дозоза-висимый характер и достоверно чаще встречались у пациентов, получавших 40 мкг терипаратида. Умеренная транзиторная гиперкальциемия (менее 2,8 ммоль/л) была зарегистрирована у 2% группы контроля после иньекции, 11% - у пациентов, получавших 20 мкг терипаратида. Транзиторная гиперкальциемия встречалась обычно в первые 6 мес лечения терипаратидом. Увеличение уровня кальция наблюдалось через 4-6 ч после инъекции и полностью нормализовывалось через 24 ч. Увеличение кальциурии отличалось недостоверно от группы контроля и не ассоциировалось с увеличением риска мочекаменной болезни. Аллергические реакции были редки. Антитела к терипаратиду

https://t.me/medicina_free

были обнаружены у 3-8% женщин, но со временем их содержание уменьшилось, и они не оказали никакого эффекта на МПК или уровень кальция.

Применение терипаратида у пациентов с умеренным снижением СКФ (30- 49 мл/мин) приводило к увеличению мочевой кислоты в сыворотке крови, но это не сочеталось с увеличением риска развития подагры, артралгией или камнеобра-зованием в почках.

Противопоказания для назначения терипаратида

Гиперкальциемия, болезнь Педжета, необъяснимое повышение ЩФ, остеоген-ная саркома, незакрытые зоны роста, облучение скелета в анамнезе, беременность или кормление грудью, рак кости или метастазы рака в кости, аллергическая реакция к терипаратиду или компонентам растворителя.

Взаимодействие терипаратида с другими веществами

Клинически значимого взаимодействия с гидрохлоротиазидом (гидрохлортиа-зидом*), фуросемидом, дигоксином, атенололом, а также с препаратами с замедленным высвобождением - дилтиаземом, нифедипином, фелодипином, нисолди-пином[p] - не отмечалось.

Совместное назначение терипаратида с ралоксифеном или гормонозамести-тельной терапией не влияет на содержание кальция в сыворотке крови и в моче.

АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ АКТИВАТОРУ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА К-В

Деносумаб - человеческое моноклональное антитело к RANKL. Препарат обладает высоким сродством к RANKL и высокой специфичностью, т.е. не связы-

вается с родственными молекулами (фактором некроза опухоли-α и -β, апоптоз-вызывающий лиганд, зависимый от фактора некроза опухоли, CD40L).

Антитело к RANKL имеет значительно больший период жизни и соответственно реже дозируется, в отличие от остеопротегерина. В отличие от других антирезорб-тивных препаратов - бисфософонатов, деносумаб уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток. Кроме того, будучи биологическим препаратом, деносумаб не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения.

Эффективность деносумаба для предупреждения низкотравматичных переломов у женщин в постменопаузе исследовалась в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 7868 женщин 60-90 лет (средний возраст 72 года) с постменопаузальным остео-порозом (Т-критерий в поясничных позвонках или в целом в бедре от -2,5 до -4,0; 23,8% пациенток имели предшествующие переломы позвонков). Пациенты получали лечение препаратом деносумаб 60 мг подкожно или плацебо в течение 36 мес, все женщины дополнительно получали кальций и витамин D.

За три года лечения деносумабом наблюдалось снижение риска морфометриче-ских переломов позвонков на 68% p <0,001 (2,3% в группе деносумаба по сравнению с 7,2% в группе плацебо); переломов бедра на 40% (р=0,04; 0,7% в группе деносумаба по сравнению с 1,2% в группе плацебо) и на 20% снизился риск внепозвоночных переломов (р=0,01; 6,5% в группе деносумаба по сравнению с 8,0% плацебо).

К настоящему времени эффективность лечения деносумабом доказана при восьмилетнем лечении, МПК и прочность кости повышаются, а риск переломов снижается в костях как с преимущественным содержанием трабекулярной, так и кортикальной костной ткани. Препарат эффективно повышает МПК во всех отделах скелета после терапии терипаратидом. При прямых сравнительных исследованиях деносумаба и бисфосфонатов для приема внутрь деносумаб статистически значимо больше повышал МПК во всех отделах скелета, в том числе в лучевой кости. Благодаря системному распределению деносумаб оказывает лучшие эффекты для прибавки МПК в кортикальной кости по сравнению с бисфосфонатами. Кроме того, при комбинации терипаратида и деносумаба удалось добиться лучшей прибавки МПК по сравнению с применением только терипаратида.

Деносумаб выпускается в оригинальной упаковке-шприце с предварительно набранным раствором 1 мл - 60 мг для подкожных инъекций, 1 раз в 6 мес. Хранится препарат при температуре 3-6 °С. Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует согреть раствор до комнатной температуры (до 25 °С) перед инъекцией, а затем медленно ввести все содержимое предварительно заполненного шприца. После инъекции шприц выбрасывается.

Безопасность применения деносумаба

В ходе применения деносумаба для лечения постменопаузального остеопороза были выявлены следующие нежелательные явления:

• иногда (с частотой от 1 на 1000 пациентов до 1 на 100 пациентов) экзема (включая дерматиты аллергические, атопические, контактные), целлюлит, дивертикулит, отогенные инфекции;

• редко (с частотой от 1 на 1000 пациентов до 1 на 10 000 и <1 из 1000) остео-некроз челюсти, гипокальциемия (в основном у пациентов с почечной недостаточностью);

• очень редко (<1 на 10 000 пациентов, получающих лечение) атипичный перелом бедренной кости (отчет о безопасности программы клинических исследований по остеопорозу).

Деносумаб не рекомендован к применению у детей, так как эффективность и безопасность данного препарата не изучались в этой возрастной группе.

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата, у пациентов пожилого возраста и у пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования препарата. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин) или находящихся на диализе существует большой риск развития гипокальциемии. Эффективность и безопасность применения препарата при печеночной недостаточности не изучались.

Противопоказания для назначения деносумаба

Гипокальциемия, детский и подростковый возраст до 18 лет, наследственная непереносимость фруктозы, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к деносумабу или любому из компонентов препарата.

https://t.me/medicina_free

Взаимодействия

Деносумаб не оказывает влияния на фармакокинетические показатели препаратов, метаболизирующихся системой CYP3A4. Другие взаимодействия не описаны.

БИСФОСФОНАТЫ

Свое название эта группа ЛС получила благодаря существованию в химической структуре атома углерода, связанного с двумя атомами фосфора (негидролизи-руемая Р - С - Р-связь). По своей структуре бисфосфонаты схожи с эндогенным пирофосфатом и были созданы по его подобию первоначально для лечения эктопической кальцификации у пациентов с кальцифилаксией. Неорганический пиро-фосфат в норме содержится у здоровых людей (средняя концентрация в плазме 3,5±0,11 мкмоль/л с референтным интервалом 1,19-5,65 мкмоль/л) и препятству-ет выпадению кальция в осадок в крови и моче. В костной ткани эндогенный пиро-фосфат разрушается ЩФ, и, таким образом, происходит минерализация кости. Бисфосфонаты способны активно связываться с кристаллами гидроксиапатита костной ткани, но при этом последнее поколение препаратов - аминобисфосфо-наты [алендроновая кислота (Алендронаталендронат•), ризедронат, ибандронат натрия, золедроновая кислота (Золедронатзоледронат-тева•)] - не нарушают минерализации кости.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия бисфосфонатов основан на том, что они тормозят резорб-тивную активность остеокластов. Бисфосфонаты первого поколения (этидронат, клодронат и тилудронат) метаболизируются с образованием соединений - аналогов АТФ. Эти соединения накапливаются в остеокластах и нарушают их функцию. Аминобисфосфонаты действуют иначе: они ингибируют фарнезилпирофосфатазу и другие этапы метаболизма мевалоната, что приводит к снижению резорбтив-ной активности остеокласта, нарушению его цитоскелета и стимулирует апоптоз остеокласта. Присутствие атома азота в боковой цепи молекулы бисфосфоната существенно повышает антирезорбтивные способности этих ЛС.

Бисфосфонаты плохо всасываются в ЖКТ, абсорбция при приеме пищи уменьшается, поэтому таблетированные бисфосфонаты следует принимать натощак минимум за 30 мин до еды, запивая питьевой водой (1 стакан). Достаточно часто используют внутривенные бисфосфонаты, которые не оказывают влияния на верхние отделы ЖКТ. Выведение бисфосфонатов осуществляется в две фазы: первая - быстрая (обычно несколько часов) и вторая - медленная (несколько лет). Вторая фаза выведения связана с медленным высвобождением бисфосфона-тов из костей. Бисфосфонаты не метаболизируются, поэтому выводятся с мочой практически в неизмененном виде.

Крупные плацебо-контролируемые исследования показали, что все современные бисфосфонаты эффективны для предупреждения переломов тел позвонков,

переломов бедра и других внепозвоночных переломов, повышения МПК и снижения маркеров костного разрушения у женщин в постменопаузе.

Средняя продолжительность лечения - 3-5 лет, есть данные о 10-летнем непрерывном применении алендроновой кислоты.

Бисфосфонаты длительно остаются в костной ткани, их период полувыведения может достигать 10 лет, поэтому возможно интермитирующее применение этих препаратов с перерывами после трех, пяти лет лечения.

Помимо постменопаузального остеопороза, бисфосфонаты с успехом применяют при ювенильном, глюкокортикоидном и иммобилизационном остеопорозе, а также при остеопорозе у мужчин.

Бисфосфонаты считают ЛС выбора для лечения болезни Педжета костей (деформирующий остеит), а также гиперкальциемии опухолевого генеза. Как правило, при болезни Педжета применяют алендроновую кислоту (алендронат•) и золе-дроновую кислоту (золедронат-тева•). При гиперкальциемии опухолевого генеза обычно рекомендуют ибандронат натрия, памидроновую кислоту и золедроновую кислоту (золедронат-тева•) в больших дозах. Бисфосфонаты могут использовать и при гиперкальциемии иной этиологии (например, при гиперпаратиреозе).

Побочные эффекты

Бисфосфонаты в большинстве случаев хорошо переносят, побочные эффекты редко заставляют отказаться от терапии. Основной проблемой при приеме внутрь считают нарушения со стороны ЖКТ: прежде всего боли в эпигастральной области (за счет эзофагита, обострения гастрита или язвенной болезни), реже запор, диарею, метеоризм и дисфагию.

При внутривенном введении бисфосфонатов возможно повышение температуры тела, иногда гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах). В большинстве случаев специфического лечения при подобном состоянии не требуется, поскольку симптомы исчезают в течение первых суток.

Могут возникать различные дерматологические реакции (сыпь, эритема). Очень редко развиваются побочные эффекты со стороны органа зрения (боль, нарушение зрения, конъюнктивиты, увеиты, склериты).

В постмаркетинговых исследованиях обсуждается связь применения бисфос-фонатов с развитием остеонекроза челюсти и атипичных переломов. Однако эти нежелательные явления очень редки.

Противопоказания

Бисфосфонаты противопоказаны у пациентов с гипокальциемией, выраженными нарушениями функции почек (СКФ менее 35 мл/мин), повышенной чувствительностью к бисфосфонатам, в период беременности и лактации. Для таблетирован-ных форм бисфосфонатов противопоказанием являются активные эрозивно-язвенные процессы в верхних отделах ЖКТ.

Взаимодействия

После приема таблетированных форм бисфосфоната рекомендуют в течение 30 мин воздерживаться от приема других ЛС, особенно содержащих многовалентные катионы (препараты кальция, антациды и проч.), чтобы избежать нарушения абсорбции бисфосфонатов.

Прием ацетилсалициловой кислоты и других НПВС на фоне терапии бисфосфо-натами может сопровождаться увеличением риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов (в частности, ранитидин) за счет увеличения pH желудочного сока могут повышать биодоступность бисфосфонатов [алендроновая кислота (алендронат•)].

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении бисфосфонатов с ами-ногликозидами, поскольку ЛС обеих групп понижают уровень кальция в сыворотке на длительное время.

ПРЕПАРАТ СТРОНЦИЯ

Стронция ранелат - соль стронция - выпускается в саше по 2 г стронция для ежедневного приема. Оказывает действие, подобное высоким дозам кальция, встраивается в кристаллическую решетку гидроксиаппатита, что делает кость тяжелее и плотнее. В рандомизированных клинических исследованиях доказана эффективность стронция ранелата для снижения риска переломов позвонков за 3 года на 41% и риска внепозвоночных переломов на 16%. При вторичном анализе данных в субпопуляции пациентов старше 74 лет с выраженным остео-порозом в шейке бедра (Т-критерий ниже или равен -3) препарат снижал риск переломов бедра на 36% (p=0,046).

По всей видимости, атомы стронция по аналогии с кальцием вмешиваются и в другие важные биологические сигнальные пути. По данным метаанализов рандомизированных клинических исследований (*n*=7400) и постмаркетинговых наблюдений выявлено, что риски от применения стронция ранелата для лечения остеопороза могут превосходить потенциальную пользу у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и склонностью к тромбозам: так, препарат повышает риск инфаркта миокарда на 62%, тромбозов на 50%. В настоящее время применение стронция ранелата ограниченно. Стронция ранелат может быть рекомендован только пациентам с тяжелым остеопорозом, у которых ни один другой препарат не подходит, при условии, что на момент назначения стронция ранелата у пациентов нет кардиоваскулярных заболеваний, в том числе заболеваний периферических артерий, рисков тромбоза и тромбоэмболии, плохо контролируемой гипертензии. Лечение должно проводиться при постоянном мониторинге состояния кожи и кардиоваскулярных рисков.

Дозы всех препаратов для лечения остеопороза и показания для их применения сведены в табл. 4.31.

ПРЕПАРАТЫ НА ЭТАПЕ РАЗРАБОТОК

Заканчиваются клинические исследования нескольких препаратов для лечения остеопороза: новый антирезорбтивный препарат - оданокатиб - ингибитор катепсина К; новые анаболические препараты: ромазосумаб и блазосумаб - моно-клональные антитела к склеростину.

Проходят клинические исследования применения моноклонального антитела к фактору роста фибробластов 23 - препарат для повышения уровня фосфора в сыворотке крови у пациентов с опухолью, секретирующей фактор роста фибро-бластов 23 или фосфопеническими формами остеомаляций, связанными с генетическими нарушениями в метаболизме фактора роста фибробластов 23.

Заканчиваются клинические исследования препарата заместительной терапии асфотаза альфа[P] для лечения гипофосфатазии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белая Ж.Е. Рациональный выбор фармакотерапии постменопаузального остеопороза. Эффективность и безопасность бонвивы: обзор за восемь лет применения // Остеопороз и остеопатии. - 2013. - № 2. - С. 22-30.

2. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза // Доктор. Ру. - 2010. - Т. 58. - № 7. - С. 29-38.

3. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - №2. - С. 14-29.

Таблица 4.31. Препараты для лечения остеопороза. Показания, дозы и способы введения

Препарат	Доза и способ введения	Показание			
		Постменопаузальный остеопороз	Остеопороз у мужчин	Глюкокортикоидный остеопороз	Профилактика остеопороза
Алендроновая кислота (алендронат•)	Таблетка 70 мг 1 раз в неделю	+	+	+	+ (35 мг 1 раз в неделю)
Ибандронат натрия	Таблетка 150 мг 1 раз в мес. Раствор для внутривенной инфузии 3,0 мл 1 раз в 3 мес внутривенно	+			
Ризедронат	35 мг 1 раз в неделю	+	+ (у оригинального препарата актоне- ля•)	+ (у оригинального препарата актонеля•)	
Золедроновая кислота (золедронат-тева•)	Раствор 5,0 мг в 100 мл 1 раз в год внутривенно	+	+	+	+ (1 инфузия в 2 года)
Деносумаб	Раствор 60 мг в 1 мл подкожно 1 раз в 6 мес	+	+		
Терипаратид	20 мкг подкожно ежедневно (шприц-ручка 250 мкг в 1 мл)	+	+	+	
Стронция ранелат	Порошок (саше) по 2 г, ежедневно через 2 ч после последнего приема пищи	+	+		

4. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза // Доктор. Ру. - 2010. - Т. 58. - № 7. - С. 29-38.

https://t.me/medicina_free

5. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения // Остеопороз и остеопатии. - 2013. - № 2. - С. 32-40.
6. Егшатян Л.В., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С. Медикаментозные методы лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек // Медицинский совет. - 2010. - № 1-2.

7. Михайлова Н.А. Селективный активатор витамин D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы // Лечащий врач. - 2011.

8. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 26 июля 2013 г. №16И-824/13 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Бивалос». http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70322734/#ixzz?L7zAbNI1.

9. Рожинская Л.Я., Ростомян Л.Г., Егшатян Л.М. Новые возможности лечения гиперпаратиреоза модуляторами кальций-чувствительного рецептора (кальцимимети-ками) // Остеопороз и остеопатии. - 2008. - Вып. 2.

10. Block G.A., De Francisco A.L. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in

patients receiving hemodialysys // N. Engl.J. Med. - 2004. - Vol. 350. - P. 1516-1525.

11. Chertow et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. - 2006.

12. Dempster D.W., Zhou H., Recker R.R. et al. Skeletal histomorphometry in subjects on teriparatide or zoledronic acid therapy (SHOTZ) study: a randomized controlled trial //

J. Clin. Endocrinol. Metabolism. - 2012. - Vol. 97. - P. 2799-2808.

13. European Medicines Agency: Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor

(strontium ranelate) 25 April 2013 EMA/258269/2013.

14. Gallagher J.C., Genant H.K., Crans G.G. et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures // J. Clinical
Endocrinology Metabolism. - 2005. - Vol. 90. - P. 1583-1587.

15. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline //

JCEM. - 2011. - Vol. 96. - P. 1911-1930.

16. Lindberg J.S. et al. Cinacalcet, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study // Journal of the American Society of Nephrology. - 2005.

17. Lindberg J.S. et al. The calcimimetic AMG073 reduces parathyroid hormone and calciumx phosphorus in secondary hyperparathyroidism // Kidney Int. - 2003. - Vol. 63. -

P. 248-254.

18. Nakane M., Ma J., Rose A.E. et al. Differential effects of vitamin D analogs on calcium transport // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. - 2007. - Vol. 103. - P. 84-89.

19. National Kidney Foundation 2003 K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease // Am.J. Kidney Dis. - 2003. - Vol. 42 (supp. I). - P. 1-202. (Перевод на рус. яз.: Нефрология и диализ. ISSN 1680-4422, 2008.)

23. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis //

England J. Medicine. - 2001. - Vol. 35. - P. 1434-1441.

20. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis // New England J. Medicine. - 2007. - Vol. 357. - P. 2028-2039.

21. Sterz R., Frye C., Khan S. et al. Paricalcitol treatment in CKD patients with secondary hyperparathyroidism associated with better health outcomes when compared with no vitamin D receptor (VdR) activator treatment / National Kidney Foundation, Spring Clinical Meeting Orlando, Florida, April 14-16, 2010 // Abstract#Poster. - 2010. - N 257.
22. Sterrett J.R. et al. Cinacalcet HCl (SensiparAMimparaA is an effective chronic therapy for hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism // Clin. Nephrol. - 2007. -

Vol. 68. - P. 10-17.

23. Teng M., Wolf M., Lowrie E. et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with

paricalcitol or calcitriol therapy // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 349. - P. 446-456.

ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ МАССУ ТЕЛА

Гурова О.Ю., Колода Д.Е., Мазурина Н.В.

Изменение пищевого рациона и снижение физической активности приводят к ежегодному увеличению числа людей, страдающих ожирением. При этом лечение данного заболевания - крайне непростой процесс, направленный не только на снижение массы тела, но прежде всего на удержание достигнутого результата. При этом фармакотерапия - это лишь вспомогательное средство. Основой же лечения является изменение образа жизни, подразумевающее расширение физической активности и соблюдение рекомендаций по питанию.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Основные группы препаратов, снижающих массу тела:

- Ингибиторы желудочно-кишечных липаз (орлистат).
- Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (сибутрамин).
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сер-тралин).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• Противоэпилептические препараты (топирамат, зонисамид).

• Аналоги ГПП-1 (лираглутид).

Длительное время в клинической практике отсутствовали эффективные и безопасные ЛС для лечения ожирения. ЛС из ранее применявшихся препаратов группы симпатомиметиков не разрешены для лечения ожирения. Некоторые препараты этой группы (фенфлурамин, дексфенфлурамин, эфедрин) включены в список сильнодействующих веществ.

Использование антидепрессантов в лечении ожирения весьма ограниченно. Тем не менее указанные препараты (особенно флуоксетин) рекомендуют для лечения пациентов с ожирением и депрессивными расстройствами, сопровождаемыми нарушениями пищевого поведения. По такому же принципу для лечения ожирения назначают противоэпилептические препараты.

Больным СД 2-го типа с ожирением или избыточной массой тела показаны препараты, снижающие уровень глюкозы в плазме крови, дополнительно уменьшающие или стабилизирующие массу тела.

Римонабант[р] - первый представитель класса блокаторов каннабиноидных рецепторов I типа - был разработан для лечения ожирения и прошел клинические испытания. Римонабант[р] не был разрешен для использования в широкой клинической практике (в том числе не получил одобрения Управления по контролю за пищевыми продуктами и ЛС США - *Food and Drug Administration)* из-за рисков, связанных с его применением (в частности, возникновения суицидальных мыслей). Наиболее значимыми побочными эффектами римонабанта[р] были депрессия, тревожность, раздражительность, агрессия. Следует отметить, что при метаанализе результатов клинических испытаний на фоне терапии римонабантом[р] были отмечены уменьшение окружности талии, снижение систолического и диастолического АД, снижение концентрации триглицерилов и увеличение концентрации ЛПВП. У больных СД 2-го типа наблюдалось достоверное снижение уровня гликемии натощак и HbA_{1C}.

В 2012 г. в США было зарегистрировано два новых препарата центрального действия для лечения ожирения: кьюсимиа[р] и бельвик[р], Кьюсимиа[р] является комбинированным препаратом, содержащим топирамат и фентермин. Фентермин предсталяет собой симпатомиметический амин, оказывающий аноректический эффект. Под действием фентермина происходит увеличение концентрации нор-адреналина в гипоталамических центрах. Топирамат, противоэпилептическое средство, увеличивает активность одного из нейромедиаторов - γ-аминомасляной кислоты. Точный механизм действия остается не совсем понятен.

Лоркасерин[р] (бельвик[р]) - селективный агонист 5-HT_{2c} серотониновых рецепторов. Селективная стимуляция 5-HT_{2c} серотониновых рецепторов, расположенных в ЦНС, повышает чувство насыщения. Терапия неселективными агноистами серотониновых рецепторов, например фенфлюрамином, сопровождается достаточно эффективным снижением массы тела, но сопряжена с развитием побочных эффектов за счет активации 5-HT_{2B} серотониновых рецепторов, самым серьезным из которых является поражение клапанного аппарата сердца.

В 2014 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и ЛС США одобрило еще один препарат для лечения ожирения - бупропион/налтрексон (кон-трэйв[р]). Бупропион - ингибитор обратного захвата допамина и норадреналина, обладающий анорексигенным действием, стимулирующий выработку нейронами гипоталамических центров α-меланоцитстимулирующего гормона. Налтрексон - антагонист опиоидных рецепторов, достаточно давно применяется в клинической практике для лечения алкогольной и наркотической зависимости. Налтрексон и его метаболиты, конкурентно связываясь с μ- и κ-опиоидными рецепторами, снижают аппетит и потребление пищи. Монотерапия налтрексоном не сопровождается значимой редукцией массы тела, однако в комбинации с бупропионом анорексигенные эффекты потенциируются. По результатам клинических исследований, дополнительное снижение массы тела на фоне комбинации бупропион/ налтрексон за вычетом эффекта плацебо составляет в среднем 4,5% от исходного значения.

В настоящее время в арсенале врачей в нашей стране существует только два зарегистрированных ЛС: орлистат и сибутрамин, о которых и пойдет речь ниже. Эти препараты имеют разные механизмы действия, применение каждого из них в качестве составной части комплексной программы по лечению ожирения позволяет достичь значимого снижения массы тела. В ближайшей перспективе ожидается регистрация лираглутида, аналога ГПП-1, в качестве ЛС для лечения ожирения. Дозы, эффективные для лечения ожирения, превышают терапевтические дозы, назначаемые при СД 2-го типа. Клинические испытания этого препарата успешно завершены, в ряде стран уже разрешено использование лираглутида в дозе 3 мг/сут в широкой клинической практике.

Орлистат

Орлистат - ЛС периферического действия. При приеме внутрь благодаря сходству орлистата с триглицеридами препарат ковалентно связывает сериновый остаток активного центра молекул желудочной и панкреатической липаз и ингибирует фермент. Связывание носит обратимый характер, но в физиологических условиях подавляющий эффект ЛС в отношении липаз наблюдают на протяжении всего ЖКТ. В результате орлистат нарушает расщепление пищевых жиров и уменьшает их всасывание, а нерасщепленные триглицериды выходят с калом. Препарат снижает всасывание жиров из пищи примерно на 30%. При систематическом применении указанный эффект приводит к уменьшению массы тела у пациентов с ожирением. Системные эффекты у орлистата отсутствуют, поскольку он практически не всасывается в ЖКТ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Как уже было отмечено, орлистат почти не всасывается в ЖКТ. После однократного приема препарата концентрация жира в каловых массах возрастает через 24-48 ч и приходит к исходному уровню через 48-72 ч. Время полной элиминации орлистата составляет 3-5 сут. Орлистат выводится в основном с калом (97%), в том числе 83% в неизмененном виде, только 2% препарата выделяют почки.

ПОКАЗАНИЯ

Орлистат показан при алиментарно-конституциональном ожирении у пациентов с ИМТ от 30 кг/м² и более, а также при избыточной массе тела (ИМТ ≥27 кг/м²) в сочетании с другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (СД 2-го типа, дислипопротеинемия и др.).

При приеме препаратов наблюдают значительное снижение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, повышение уровня холестерина ЛПВП, снижение АД, уровня инсулина натощак, риска развития СД 2-го типа. У пациентов с СД 2-го типа отмечают улучшение показателей углеводного обмена.

https://t.me/medicina_free

Эффективность орлистата оптимальна при приеме ЛС во время или в пределах 1 ч после еды, 30% энергетической ценности которой обеспечивают жиры. Орлистат рекомендуют применять по 1 капсуле (120 мг) 3 раза в день во время еды. Если принимаемая пища не содержит жиров, прием препарата можно пропустить.

Данных о дополнительных преимуществах комбинированной терапии орли-статом и сибутрамином нет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

К противопоказаниям к применению орлистата относят повышенную чувствительность к препарату, синдром хронической мальабсорбции, холестаз, беременность и лактацию.

В настоящее время по риску применения во время беременности орлистат относят к классу В. Адекватных исследований по безопасности орлистата у беременных не проводили. Поскольку данные испытаний на животных нельзя напрямую переносить на человека, орлистат не рекомендуют применять во время беременности. Неизвестно, попадает ли орлистат в грудное молоко, поэтому не следует применять препарат во время лактации.

Безопасность и эффективность использования орлистата у детей не исследованы, поэтому орлистат не рекомендуют назначать детям до 12 лет. Кроме того, ограничениями к применению препарата считают гипероксалурию по данным анамнеза и нефролитиаз (кальциевые оксалатные камни).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При приеме орлистата наиболее частыми побочными эффектами бывают частый жидкий и/или жирный стул, маслянистые выделения из прямой кишки, выделение газов с некоторым количеством отделяемого, императивные позывы на дефекацию, недержание кала. Побочные эффекты считают проявлениями действия ЛС. Они дисциплинируют пациента в плане соблюдения рекомендованного режима питания. Ввиду того что орлистат может снижать всасывание жирорастворимых витаминов, во время лечения необходимо ежедневно принимать стандартный комплекс поливитаминов. В отличие от симпатомиметиков, орлистат можно применять длительно. Допустимая продолжительность его применения составляет 4 года.

Препарат не рекомендуют применять во время беременности и кормления грудным молоком. В детском (до 12 лет) и пожилом (после 65 лет) возрасте применение орлистата не изучено.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Никаких клинически значимых отрицательных лекарственных взаимодействий при приеме орлистата не выявлено.

Сибутрамин

В 2010 г. после публикации результатов исследования *Sibutramine Cardiovascular OUTcomes*, в ходе которого было выявлено повышение частоты нефатальных инсультов и инфарктов у лиц с исходно высоким риском сердечно-сосудистой патологии, препарат меридиа (оригинальный сибутрамин) был отозван компанией-разработчиком с фармацевтического рынка.

В нашей стране Росздравнадзор строго рекомендует назначать препараты сибу-трамина только с соблюдением требований Инструкции по медицинскому применению препарата. Противопоказаниями к назначению сибутрамина являются сердечно-сосудистые заболевания [включая ИБС, декомпенсированную хроническую сердечную недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзивные заболевания периферических артерий, тахикардию, аритмию, цереброваскуляр-ные заболевания, а также неконтролируемой АГ (АД выше 145/90 мм рт.ст.)]. **Длительность терапии не должна превышать 12 мес. Препарат должен быть отменен при увеличении ЧСС в покое более чем на 10 уд/мин или при увеличении систолического АД более чем на 10 мм рт.ст.**

Сибутрамин - анорексигенное средство центрального действия. Препарат ингибирует обратный захват нейромедиаторов, серотонина и норадреналина, из синаптической щели и потенцирует синергические взаимодействия центральных норадреналин- и серотонинергической систем. Сибутрамин снижает аппетит и способствует уменьшению количества потребляемой пищи (усиливает чувство насыщения), а также увеличивает термогенез (вследствие опосредованной активации β-адренорецепторов, отвечающих за липолиз) и оказывает влияние на бурую жировую ткань. ЛС переходит в организме в активные метаболиты (первичные и вторичные амины), значительно превосходящие сибутрамин по способности ингибировать обратный захват серотонина и норадреналина. В исследованиях *in vitro* активные метаболиты блокируют также обратный захват дофамина, но в три раза слабее, чем норадреналина и 5-гидрокситриптамина. Ни сибутрамин, ни его активные метаболиты не влияют на высвобождение моноаминов и активность моноаминоксидазы, не взаимодействуют с нейротрансмиттерными рецепторами, включая серотонинергические, адренергические, дофаминергические, бензодиазе-пиновые и глутаматные, не оказывают антихолинергического и антигистаминного действия. Поскольку сибутрамин не имеет выраженного влияния на дофаминерги-ческие системы, то не вызывает зависимости и привыкания. Препарат ингибирует захват 5-гидрокситриптамина тромбоцитами и может влиять на функции тромбоцитов.

При снижении массы тела происходит увеличение концентрации в сыворотке крови ЛПВП и снижение количества триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП и мочевой кислоты.

Во время лечения наблюдают незначительный подъем АД в покое (в среднем на 1-3 мм рт.ст.) и умеренное увеличение ЧСС (в среднем на 3-7 в минуту), но в единичных случаях возможны более выраженные изменения. Однако при снижении массы тела при длительном применении сибутрамина отмечают снижение АД.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Сибутрамин после приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ не менее чем на 77%. При первом прохождении через печень проходит биотрансформацию под влиянием изофермента цитохрома P4503A4 с образованием двух активных метаболитов (моно- и дидесметилсибутрамина). После приема разовой дозы (15 мг) максимальная концентрация монодесметилсибутрамина составляет 4 нг/мл (3,2-4,8 нг/мл), дидесметилсибутрамина - 6,4 нг/мл (5,6-7,2 нг/мл).

Максимальную концентрацию сибутрамина отмечают через 1,2 ч после приема, а через 3-4 ч - максимальную концентрацию активных метаболитов. Одновременный прием пищи снижает максимальную концентрацию метаболитов на 30% и увеличивает время ее достижения на 3 ч. Сибутрамин быстро распределяется по тканям. Связывание с белками составляет 97% (для сибутрамина) и 94% (для моно- и дидесметилсибутрамина). Достижение равновесной концентрации активных метаболитов в крови происходит в течение 4 сут после начала лечения, равновесная концентрация примерно в 2 раза превышает плазменный уровень метаболитов после приема разовой дозы. Период полувыведения сибутрамина составляет 1,1 ч,

https://t.me/medicina_free

монодесметилсибутрамина - 14 ч, дидесметилсибутрамина - 16 ч. Активные метаболиты проходят гидроксилирование и конъюгацию с образованием неактивных метаболитов, которые экскретируют преимущественно почки.

ПОКАЗАНИЯ

Сибутрамин показан при алиментарно-конституциональном ожирении у пациентов с ИМТ от 30 кг/м² и более, а также при избыточной массе тела (ИМТ ≥27 кг/м²) в сочетании СД 2-го типа, дислипопротеинемией и др. Ограничения составляет группа лиц, имеющих ИБС, декомпенсированную хроническую сердечную недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзивные заболевания периферических артерий, тахикардию, аритмию, цереброваскуляр-ные заболевания, а также неконтролируемую АГ.

Стартовая доза сибутрамина составляет 10 мг/сут. Если спустя 4 нед потеря массы тела составила менее 2 кг, то при хорошей переносимости дозу можно увеличить до 15 мг/сут. Если спустя еще 1 мес масса тела не снизилась на 2 кг, препарат надо отменить. Прием сибутрамина прекращают, если за первые 3 мес лечения масса тела уменьшилась меньше чем на 5% или после похудения было отмечено увеличение массы тела более чем на 3 кг. При сочетании ожирения с СД 2-го типа, дислипиде-мией и другими метаболическими заболеваниями лечение сибутрамином можно продолжать и при незначительном снижении массы тела, если таковое связано с улучшением показателей углеводного и/или липидного обмена. Для пациентов с ожирением и СД 2-го типа оптимальная доза составляет 15 мг/сут.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказаниями к приему сибутрамина считают гиперчувствительность, органические причины ожирения, невротическую анорексию, булимию, психические заболевания, синдром Жиля де ла Туретта, беременность и лактацию, ИБС, декомпенсированную сердечную недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзионные заболевания периферических артерий, нарушения ритма сердца, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), АГ (АД более 145/90 мм рт.ст.), гипертиреоз, тяжелые нарушения функций печени или почек, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, феохромоцитому, глаукому, установленную лекарственную, наркотическую и алкогольную зависимость, одновременный прием или период менее 2 нед после отмены ингибиторов моноаминоксидазы или других ЛС, действующих на ЦНС (в том числе антидепрессантов, нейролептиков, триптофана), а также других препаратов для уменьшения массы тела.

В настоящее время по риску применения во время беременности сибутрамин относят к классу С, поэтому его использование противопоказано у беременных и кормящих. Ограничениями к применению считают эпилепсию, моторно-вербальный тик (непроизвольные сокращения мышц, нарушение артикуляции), детский и пожилой возраст (безопасность и эффективность применения у детей до 18 лет и у людей старше 65 лет не исследованы).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При приеме сибутрамина могут возникать головные боли, бессонница, головокружения, состояния беспокойства, парестезии, изменения вкуса, в единичных случаях судорожные припадки (0,1% случаев), острые психозы. Отмечают тахикардию, сердцебиения, повышение АД, признаки вазодилатации (гиперемию кожи с ощущением тепла). Учитывая потенциальную возможность повышения АД и ЧСС на фоне приема сибутрамина, рекомендуют тщательный мониторинг этих показателей. Перед назначением сибутрамина измеряют АД и проводят ЭКГ. При применении препарата необходим регулярный контроль АД и ЧСС:

• каждые 2 нед в течение первых 3 мес лечения;

• ежемесячно в последующие 3 мес;

• ежеквартально на протяжении следующих 6 мес лечения. Поводом для отмены сибутрамина служат:

• повышение систолического и/или диастолического АД более чем на 10 мм рт.ст.;

• повышение АД более 145/90 мм рт.ст. при ранее компенсированной АГ;

• увеличение ЧСС на 10 в минуту (по данным ЭКГ).

Серьезным осложнением при использовании ЛС, повышающих уровень серото-нина, считают первичную легочную гипертензию. Это состояние наблюдают крайне редко (у одного из 1 млн пациентов в год), но в половине случаев оно приводит к летальному исходу. Однако установлено, что данное осложнение может быть связано непосредственно с ожирением и курением, а не с приемом сибутрамина.

Со стороны органов ЖКТ в 10% случаев наблюдают сухость во рту, потерю аппетита, запоры, диарею, реже тошноту, обострение геморроя.

Сибутрамин следует с осторожностью назначать при гипокалиемии и гипомаг-ниемии, при нарушениях работы печени и почек легкой и средней степени тяжести. Необходимо иметь в виду, что сибутрамин может уменьшать слюноотделение и способствовать развитию кариеса, заболеваний периодонта, кандидоза полости рта. На период лечения рекомендуют ограничивать употребление алкоголя. Не следует применять препарат во время работы водителями людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

Женщины детородного возраста в период лечения должны использовать надежные методы контрацепции, поскольку по риску применения во время беременности сибутрамин относят к классу С. Во время беременности и периода лактации применение сибутрамина противопоказано.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При одновременном применении сибутрамина со средствами, обладающими серотонинергической активностью, возрастает риск развития серотонинового синдрома (ажитация, потливость, диарея, повышение температуры тела, аритмии, судороги). Не рекомендуют одновременный прием ЛС, увеличивающих интервал Q-T (астемизол, терфенадин, антиаритмические средства), эфедринсодержащих средств (опасность повышения АД и увеличения ЧСС), а также других анорекси-генных препаратов с центральным механизмом действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Медицинское информационное агентство, 2004. - 456 с.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

2. Bray G.A. Drug therapy of obesity. UpToDate, 2007, version 15.1. www.uptodate.com.

3. FDA 2010. Follow-Up to the November 2009 Early Communication about an Ongoing Safety Review of Sibutramine, Marketed as Meridia. 21st Janary 2010.

4. Fleming J.W., McClendon K.S., Riche D.M. New obesity agents: lorcaserin and phentermine/topiramate // Ann. Pharmacother. - 2013. - Vol. 47 (7-8). - P. 1007-1016.

doi: 10.1345/aph. 1R779.

5. Gartner R., Haen E. Endokrinpharmakologie. Pharmakotherapie mit Hormonen // Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. - 2001. - Vol. 8. - P. 671-

737.

6. Ioannides-Demos L.L., Piccena L. et al. Past, Current and Future Therapies // Journal of Obesity - 2011. Article ID 179674/

7. Li Z., Maglione M., Tu W. et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity // Ann. Intern. Med. - 2005. - Vol. 142. - P. 532.

8. Manning S., Pucci A., Finer N. Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms // Ther.Adv. Chronic. Dis. - 2014. - N5 (3). - P. 135-48. doi:

10.1177/2040622314522848.

9. Saper R.B., Eisenberg D.M., Phillips R.S. Common dietary supplements for weight

loss // Am.Fam. Physician. - 2004. - Vol. 70. - P. 1731.

10. Scheen A.J. Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine// Am.J. Cardiovasc.

Drugs. - 2010. - Vol. 10. - P. 34.

11. Snow V., Barry P., Fitterman N. et al. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of

Physicians // Ann. Intern. Med. - 2005. - Vol. 142. - P. 525.

Глава 5. Немедикаментозное лечение

ДИЕТОТЕРАПИЯ

Дзгоева Ф.Х.

Диетотерапия - основной метод немедикаментозного лечения многих эндокринопатий. Современные представления о диетотерапии подразумевают соблюдение принципов рационального питания.

Пища - главный источник макронутриентов (белков, жиров, углеводов), витаминов, минеральных веществ и микроэлементов для организма. В процессе пищеварения из бесчисленного количества белков разного строения, полисахаридов, жиров получается 20 аминокислот, небольшое количество моносахаридов, глицерин, жирные кислоты.

Углеводы

Углеводы - обязательный компонент пищи. Они составляют наибольшую часть (до 55-60%) рациона человека. Кроме того, углеводы - важнейшие источники энергии, которая поступает с пищей. Энергетическая ценность 1 г углеводов пищи составляет 4 ккал.

Углеводы поступают с пищей в виде простых углеводов (моносахаридов) и сложных углеводов (олигосахаридов и полисахаридов). Моно- и дисахариды обладают сладким вкусом в отличие от полисахаридов, однако медленно усвояемые сложные углеводы составляют основу рационального питания человека. Продукты полного переваривания углеводов (глюкоза, галактоза и фруктоза) быстро всасываются в ЖКТ, поступают в кровь, затем в клетки органов и тканей, где вовлекаются в процессы окисления. Глюкоза - основной моносахарид, образующийся в результате переваривания углеводов пищи. Дисахариды (сахароза и лактоза) наполовину построе-ны из глюкозы. Транспорт глюкозы из крови в клетки происходит под воздействием инсулина, повышающего проницаемость плазматической мембраны клеток для глюкозы. Головной и спинной мозг расходует около 140 г глюкозы, эритроциты крови - 40 г глюкозы в сутки. После приема пищи содержание глюкозы в крови повышается, а затем постепенно снижается до исходной концентрации в результате утилизации. Основные направления использования глюкозы: окисление для получения энергии и депонирование в виде гликогена и жира.

Важнейшие перевариваемые полисахариды пищи - крахмал и гликоген. Крахмал - резервный полисахарид, главный компонент зерна и продуктов его переработки, а также картофеля и овощей. Конечный продукт гидролиза крахмала - глюкоза. Крахмал сырых продуктов трудно переваривается из-за того, что он находится внутри растительных клеток, имеющих прочные стенки. В процессе приготовления пищи клеточные мембраны разрываются набухающим крахмалом, и он становится доступным для пищеварительных ферментов.

Гликоген - мобильное «депо» углеводов в организме человека. Основной запас гликогена находится в печени (1/3 всего запаса) и мышцах (2/3 запаса), представ-ляющих наиболее активных потребителей энергии. В среднем в организме содержится около 350 г гликогена. При возникновении потребности в энергии из гликогена образуется глюкоза. Если в пище нет углеводов, депо гликогена иссякает через 12-18 ч, в этом случае активизируются процессы окисления жирных кислот. Такие продукты, как мясо и печень, не содержат гликоген (он превращается в молочную кислоту при забое скота и в процессе хранения сырья).

Неперевариваемые пищевые полисахариды (растительные волокна) входят в состав клеточных оболочек растений. В процессе пищеварения они имеют большое значение для стимуляции перистальтики путем раздражения механических рецепторов слизистой оболочки кишечника. Это способствует выведению из организма недоокисленных продуктов пищеварения, чужеродных веществ и избытка холестерина. Богатая растительными волокнами пища содержит меньше калорий, но достаточное количество витаминов и микроэлементов. Пищевые волокна увеличивают чувство насыщения и наполнения желудка. Эти вещества важны для нормального формирования каловых масс. Регулярное употребление пищевых волокон снижает риск развития сердечно-

https://t.me/medicina_free

сосудистых заболеваний, СД, некоторых форм рака. Рекомендуемое потребление пищевых волокон - 20-30 г в день. Чем лучше качество хлеба (т.е. чем больше он очищен от отрубей), тем меньше в нем пищевых волокон.

В табл. 5.1 приведены источники основных балластных веществ (пищевых волокон).

Таблица 5.1. Источники основных пищевых волокон

Балластное вещество	Продукты питания
Целлюлоза	Фрукты, овощи, стручковые
Гемицеллюлоза	Зерновые
Лигнин	Фрукты, овощи
Пектины	Фрукты
Растительные слизи	Льняное семя

Несмотря на то что углеводы в качестве источников энергии можно заменить белками и жирами, отсутствие углеводов в пище неблагоприятно сказывается на состояние организма. При этом наблюдают быструю потерю воды и натрия, а также симптомы, напоминающие голодание.

Жиры

Пищевые жиры - наиболее энергоемкие макронутриенты пищи, источники жирорастворимых витаминов и незаменимых жирных кислот. Эссенциальные жирные кислоты - предшественники большой группы биологически активных веществ эйкозаноидов. Жиры могут быть как самостоятельными продуктами питания, так и входить в состав других продуктов.

По происхождению пищевые жиры классифицируют на растительные и животные. Обычно жиры животного происхождения при комнатной температуре находятся в твердом состоянии, а растительные (масла) - в жидком. Есть исключения из этого правила: жиры рыб, как правило, жидкие, а пальмовое масло при комнатной температуре находится в твердом состоянии.

Пищевые жиры - триглицериды, состоящие из глицерина и жирных кислот. В природных жирах и маслах найдено около 300 карбоновых кислот. Выделяют насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. Если в жирной кислоте каждый атом углерода связан с двумя атомами водорода, то такие жирные кислоты называют насыщенными (в углеродной цепи жирной кислоты отсутствуют двойные связи). При наличии одной двойной связи ненасыщенные жирные кислоты называют мононенасыщенными, при наличии двух и более двойных связей - полиненасыщенными. Две жирные кислоты - линолевая и линоленовая - незаменимые (не синтезируются в организме и должны обязательно поступать с пищей).

Жиры обнаруживают почти во всех продуктах животного происхождения. В растительных продуктах питания жиры в значительных количествах содержатся только в семенах, орехах и авокадо. Жиры являются основным компонентом таких продуктов, как сливочное масло, растительное масло, свиное сало. В других продуктах доля жиров существенно ниже. Органолептически невозможно точно определить количество жира в молоке, сыре, кондитерских изделиях, готовых блюдах. Даже самое постное мясо содержит около 10% жира. Энергетическая ценность жиров колеблется от 5,5 до 9,35 ккал на 1 г (для практических расчетов используют значение 9 ккал). Повышенное потребление жиров с пищей приводит к избыточному поступлению энергии, а в дальнейшем - к ее накоплению в виде жировых депо.
Индивидуальный подсчет калорийности суточного рациона с учетом массы тела, пола, возраста и физической активности каждого пациента проводят по формуле, предложенной ВОЗ (рис. 5.1).

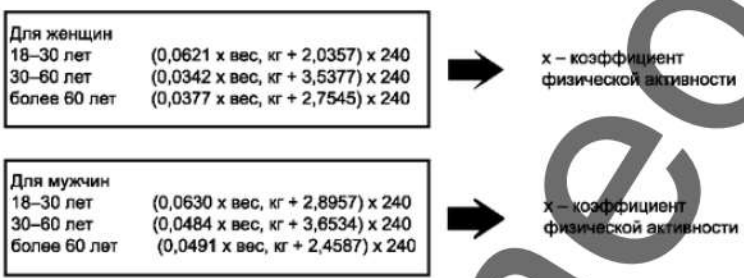


Рис. 5.1. Количество энергии, необходимое для стабилизации массы тела

Коэффициент пересчета при низкой физической активности составляет 1,3, при средней - 1,5, при повышенной физической активности - 1,7.

Белки

Одна пятая массы тела человека - это белки, выполняющие ряд важнейших функций, таких как пластическая, каталитическая, гормональная, сократительная, транспортная, функция специфичности (иммунная). В организме человека нет большого белкового депо, отчасти функцию депо выполняют белки плазмы крови и печени. Снабжение организма человека достаточным количеством аминокислот зависит от поступления белков с пищей.

Белки - сложные азотсодержащие биополимеры, мономерами которых служат α-аминокислоты. Мономеры значительно легче проникают через клеточные мембраны кишечного эпителия (полимеры практически не всасываются) и используются при образовании новых аминокислот, белков организма, расходуются для получения энергии. По скорости расщепления протеолитическими ферментами пищевые белки располагают в следующей последовательности: рыбные и молочные; мясные; белки хлеба и круп. Белки мяса, яиц и молока наиболее близки к «идеальному» пищевому белку. Однако смесь продуктов может быть биологически более полноценной благодаря взаимному обогащению одних белков аминокислотами других.

Биологическая ценность пищевых белков зависит в основном от содержания и соотношения входящих в их состав незаменимых аминокислот. Из 20 аминокислот, образующихся при гидролизе, 8 белков (валин, лейцин, изолейцин, треонин, фенилаланин, триптофан, метионин, лизин) не синтезируются в организме человека, и поэтому они составляют незаменимые компоненты рациона питания. Лизин и треонин - абсолютно незаменимые аминокислоты на метаболическом уровне, остальные 6 - условно заменимые. Гистидин - незаменимая аминокислота для детей в возрасте до 1 года. Другие 11 аминокислот могут претерпевать в организме взаимопревращения. В процессе интенсивной тепловой обработки или длительного хранения продуктов аминокислоты могут стать «недоступными», что снижает ценность белка.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Пациентам рекомендуют дробный прием пищи (не менее 4 раз в день); употребление свежих овощей и фруктов; продуктов, содержащих большое количество растительных волокон; ограничение продуктов, содержащих быстроусвояемые углеводы, явные и скрытые жиры. В качестве источника жиров пищи предпочтительнее использовать растительные масла и ограничить потребление животных жиров. Для снижения калорийности пищи используют сахарозаменители: сахарин, цикламат, аспартам, ацелфам К и др.

Основу питания должны составлять продукты, содержащие трудноусвояемые и неусвояемые углеводы (рис. 5.2). Снижать энергоемкость пищи необходимо за счет активного употребления низкокалорийных продуктов (зелень, овощи, за исключением картофеля и бобовых) при ограничении потребления несладких фруктов, круп, макаронных изделий, картофеля, бобовых. Следует избегать высококалорийных продуктов, содержащих жиры и быстроусвояемые углеводы: животное и растительное масло, майонез, колбасные изделия, кондитерские изделия, жирный творог, жирные сорта сыров, рыбы, мяса, очень сладкие фрукты.



Рис. 5.2. Пирамида питания

Особое внимание необходимо уделять распределению калоража в течение дня: основной объем пищи должен приходиться на первую половину дня, а на ужин рекомендуется оставлять лишь 15-20% от рассчитанного количества.

Потребление холестерина с пищей рекомендуют ограничить до физиологической нормы (250-300 мг/сут), так как для больных с избыточной массой тела характерно сочетание двух факторов и более риска развития ИБС.

Важный компонент лечения - обучение пациентов навыкам контроля над количеством и качеством потребляемых продуктов питания. Пациент должен уметь самостоятельно планировать рацион питания, а врач - регулярно его контролировать.

Диета с ограничением белков

При нарушении азотовыделительной функции почек в организме накапливаются азотистые шлаки. В комплексе терапевтических мероприятий диета с низким количеством белка - наиболее важная составляющая лечения. В зависимости от выраженности почечной недостаточности потребление белка ограничивают от 20 до 40-60 г/сут. В качестве источника белка предпочтительнее использовать продукты животного происхождения, так как треть массы всех аминокислот составляют незаменимые аминокислоты (табл. 5.2). При снижении клубочковой фильтрации до 40 мл/мин ограничение потребления белков пищи составляет 60 г/сут; если же фильтрация снижается до 30 мл/мин, то необходимо уменьшить потребление белка до 40 г. Соблюдение этих ограничений обусловливает лечебный эффект. Три четверти нормы белка (30 г) должны составлять продукты животного происхождения, и только одна четвертая (10 г) - растительные белки. При снижении клубочковой фильтрации до 15 мл/мин следует уменьшить потребление белка (преимущественно животного происхождения) до 20 г.

Таблица 5.2. Основные источники белка в пище человека

Продукты	Масса белка в 100 г продукта, г
Мясо кролика	21
Баранина	20
Телятина нежирная	20
Говядина	18
Свинина мясная	14
Свинина жирная	12
Яйцо	12
Колбаса вареная	12
Сосиски	11,5
Судак, щука	18
Рыба осетровая, карп, треска, хек, ледяная рыба	16,4
Сыр чеддер, «Российский», «Голландский»	23-26
Творог	14-18
Бобовые	21

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Крупы	11
Макароны	10
Хлеб пшеничный	7,6
Хлеб ржаной	6,6
Орехи грецкие, фундук	16

Необходимая калорийность рациона обеспечивается за счет углеводов и жиров. Все блюда готовят без соли. Прием пищи дробный.

Запрещают употребление острых и соленых блюд, мясных, рыбных супов, грибных отваров, консервов, колбас, копченостей, шоколада.

Исключают вещества и напитки, влияющие на почки: алкоголь, крепкий кофе, чай, какао, азотистые экстрактивные вещества, сушеные фрукты, абрикосы.

Рекомендуемые продукты питания: безбелковый хлеб белый пшеничный, отрубной; вегетарианские супы с кореньями; нежирные сорта рыбы, птицы и мяса в отварном или запеченном виде; овощи и фрукты в натуральном виде или отварные, запеченные.

При терминальных стадиях почечной недостаточности следует ограничить поступление ионов калия (употребление в пищу черной смородины, персиков, ананасов, ревеня, изюма, инжира, дыни, чернослива, сельдерея, грибов, цикория). Особенно рекомендуют потребление тыквы и арбуза, в ограниченном количестве молочных продуктов. Необходимо ограничить потребление мучных блюд, бобовых и крупяных из-за высокого содержания в них растительного белка (см. табл. 5.2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Янушевич О.О. Общая нутрициология: Учебное пособие. - М.: МЕДпресс информ, 2005.

2. Справочник по диетологии / Под ред. В.А. Тутельяна, М.А. Самсонова. - М.: Медицина, 2002.

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Ремизов О.В.

СИНОНИМЫ

Физические занятия, физические нагрузки, физические тренировки.

ОБОСНОВАНИЕ

Физические упражнения способствуют:

• достижению нормальных значений гликемии и снижению инсулинорези-стентности у больных СД 1-го и 2-го типа;

• уменьшению массы тела и ее поддержанию на оптимальном уровне (в качестве сопутствующего лечения);

• повышению жизненного тонуса лиц с СД и/или ожирением.

ЦЕЛЬ

Улучшить качество жизни пациентов с СД, избыточной массой тела, ожирением.

ПОКАЗАНИЯ

• Компенсированный и субкомпенсированный СД.

• Избыточная масса тела, ожирение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

• Декомпенсированный СД.

• Высокий риск прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД (в частности, диабетической остеоартропатии).

• Морбидное ожирение.

• Сопутствующие психические или декомпенсированные соматические заболевания.

ПОДГОТОВКА

При длительности СД более пяти лет или сопутствующем ожирении показано проведение комплексного медицинского обследования для выявления микро-и макрососудистых осложнений.

При возрасте больных 30 лет и старше целесообразно провести пробу с физической нагрузкой.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

• Физические упражнения - важная составляющая терапии большинства пациентов с СД и/или ожирением.

• Систематические дозированные физические нагрузки оказывают положительное влияние на течение СД 2-го типа.

Известный французский клиницист и профессор гигиены Парижского университета Аполлинер Бушарда (1808-1886) отмечал высокую распространенность СД среди лиц с низкой физической активностью. Он одним из первых рекомендовал применение физических нагрузок для уменьшения глюкозурии и объяснял их положительный эффект несколькими механизмами. А. Бушарда рекомендовал физические занятия без сезонных ограничений и уделял особое внимание обучению пациентов упражнениям для усиления мышц плечевого пояса и грудной клетки. Т. Сео под руководством О. Минковского, еще до открытия инсулина, в эксперименте показал, что мышечная работа при неполном удалении поджелудочной железы у собак влечет уменьшение глюкозурии. Однако после экстирпации железы при усиленной мышечной нагрузке уменьшения глюкозурии не было. Авторы пришли к выводу, что усиление расхода глюкозы при работе мышц возможно только при наличии функционирующей ткани

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

поджелудочной железы. После открытия инсулина среди первых врачей, кто рекомендовал дозированные физические нагрузки в комплексном лечении СД 1-го типа, был Э.П. Джослин.

• Выбор и планирование физических тренировок в комплексе лечебных мероприятий, особенно у больных СД, - сложная задача. Необходимо учитывать влияние ряда факторов, а именно соматических (например, потребность в инсулине, степень метаболической компенсации, возраст, сопутствующие и интеркуррентные заболевания и др.).

В связи с этим важно знать ключевые биохимические процессы и их изменения при физической нагрузке различной интенсивности и длительности (как у здоровых лиц, так и у больных СД), а также влияние на них модифицируемых факторов (например, уровня гликемии):

• психологических;

• культурологических;

• климатических;

• сезонных;

• социальных.

Физическая активность и метаболизм в норме

Физическая активность вызывает изменение обменных процессов благодаря комплексу координирующих механизмов. При этом происходит увеличение расхода кислорода и метаболических субстратов как источников энергии. Например, энергетические затраты на 15 мин игры в теннис приблизительно соответствуют 1 ч пребывания в покое. В зависимости от интенсивности и длительности физической нагрузки биоэнергетические процессы используют тот или иной ключевой метаболический субстрат (рис. 5.3).

В покое основным источником энергии (85-90%) для скелетных мышц служат неэстерифицированные жирные кислоты. Метаболические субстраты при небольшой и непродолжительной (менее 1 ч) физической нагрузке - неэстерифициро-ванные жирные кислоты и глюкоза в эквивалентном отношении по энергетической ценности, при умеренной - также неэстерифицированные жирные кислоты, высвобождаемые путем липолиза, и глюкоза, образованная из гликогена мышц, а при высокоинтенсивной - глюкоза, образованная преимущественно из гликогена печени (табл. 5.3).



Рис. 5.3. Изменение метаболизма при физической нагрузке

Таблица 5.3. Источники энергии и гормональный контроль при физической нагрузке

Физическая нагрузка	**Основные источники энергии**	**Гормональный контроль**
Первые 2-3 мин	АТФ мышц	
Несколько последующих минут	Гликоген мышц	
До 1-2 ч	Гликоген печени	Глюкагон, адреналин
Свыше 1-2 ч	Триглицериды, длинноцепочеч-ные жирные кислоты, глицерин, β-гидроксибутират	Кортизол, СТГ
Покой	Неэстерифицированные жирные кислоты	Инсулин, глюкагон

Примечание. Инсулин снижает концентрацию глюкозы плазмы крови, а глюкагон повышает ее.

В табл. 5.4 приведены примеры физических нагрузок умеренной и высокой интенсивности. Необходимо отметить, что печень взрослых людей содержит запас глюкозы (около 100-120 г) в виде гликогена, достаточного для поддержания гликемии в течение 24 ч после последнего приема пищи. У детей дошкольного возраста гликогена хватает на 12 ч и меньше. Длительная физическая тренировка ведет к уменьшению запаса гликогена печени, поэтому в ответ на адренергическую стимуляцию резко возрастает высвобождение неэстерифицированных жирных кислот путем липолиза из триглицеридов жирового депо и прогрессивно увеличивается их окисление в мышечной ткани (рис. 5.4).

Окисление неэстерифицированных жирных кислот протекает интенсивнее в молодом возрасте и у лиц, регулярно выполняющих физические упражнения. В пожилом возрасте, даже при длительной физической нагрузке, отношение утилизации жирных кислот по окислительному пути к ресинтезу ЛПОНП снижено (рис. 5.5).

Таблица 5.4. Примеры умеренных и высокоинтенсивных физических нагрузок

https://t.me/medicina_free

Вид физической нагрузки	Нагрузки умеренной интенсивности	Нагрузки высокой интенсивности
Физические занятия и упражнения	Ходьба, танцы, прогулочная езда на велосипеде или лошади, катание на коньках/роликах, йога	Бег, скоростная езда на велосипеде, аэробика, прыжки с препятствием, плавание
Спорт	Волейбол, гольф, бейсбол, бадминтон, парный теннис, катание на горных лыжах	Футбол, хоккей, кросс, одиночный теннис, езда на лыжах по пересеченной местности
Активность в доме	Генеральная уборка в доме, придомовой территории, уход за садом	Перестановка и перенос вещей в доме
Дополнительная физическая активность	Работа на приусадебном участке, ремонт автомобиля и другой техники	Тяжелая физическая работа (например, строительство)

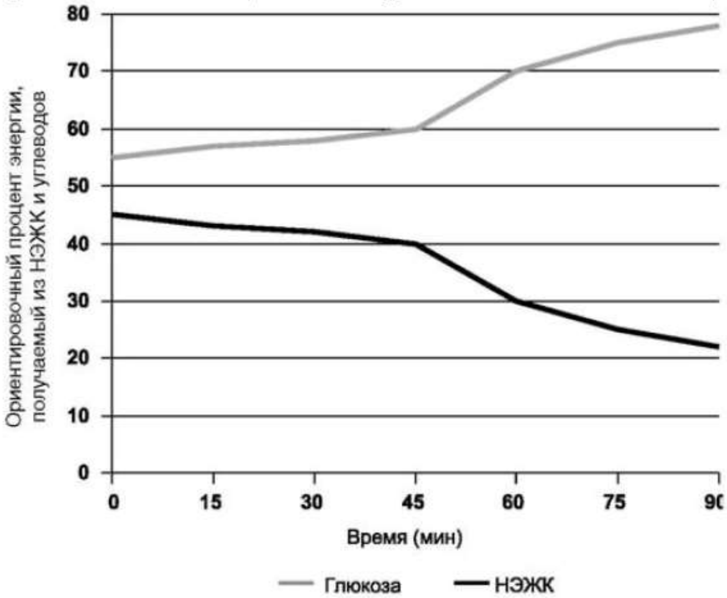


Рис. 5.4. Потребление углеводов и неэстерифицированных жирных кислот при физической нагрузке средней интенсивности

При мышечной работе в физиологических условиях значение аминокислот и кетоновых тел в качестве источников энергии не так существенно, как неэстери-фицированных жирных кислот и глюкозы, но при этом аминокислоты вовлечены в энергетические процессы через ресинтез глюкозы. Даже в покое, в период между ужином и завтраком, около 20% глюкозы, высвобождаемой печенью, образовано в результате глюконеогенеза.

В расчете на взрослого человека среднего веса (70 кг) циркулирующая в плазме крови глюкоза служит потенциальным источником 80 ккал, неэстерифици-рованные жирные кислоты - 36 ккал, гликоген мышц - 1400 ккал, гликоген печени - 340 ккал, триглицериды жировой ткани - 135 000 ккал, белки мышц -

24 000 ккал.

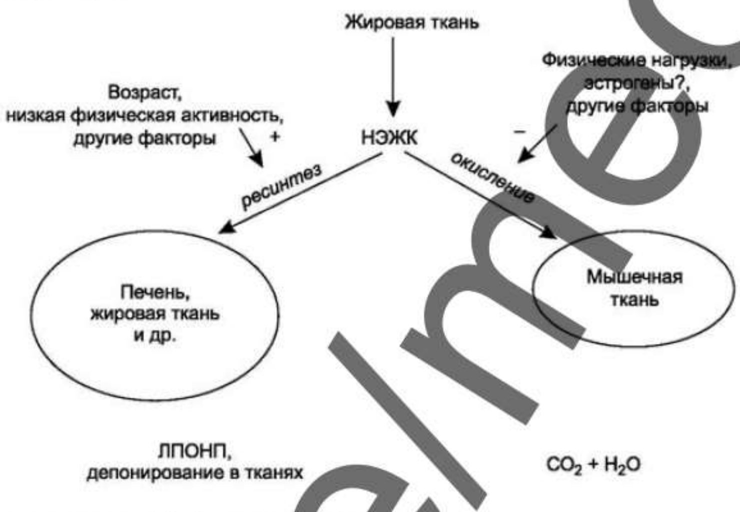


Рис. 5.5. Метаболизм жирных кислот

Указанные метаболические субстраты нужны для образования макроэргических фосфатов, потому что в конечном итоге именно их энергия обеспечивает механическую работу мышц. Образование макроэргических соединений в скелетной мускулатуре происходит как путем субстратного фосфорилирования (анаэробный гликолиз), так и путем окислительного фосфорилирования (аэробное окисление в цикле Кребса). Отметим, что в скелетных мышцах преобладает анаэробный гликолиз, а в печени и миокарде - аэробный метаболизм. Путем гликолиза в отсутствие кислорода организм получает энергию быстро, хотя и неэкономично. Существует резервная возможность образования АТФ с помощью креатинфосфа-та. Поскольку миоглобин содержит в связанном состоянии известные количества кислорода, то при необходимости освобождение последнего может усилить аэробные процессы и образование АТФ путем окислительного фосфорилирования.

Несмотря на увеличение поглощения глюкозы мышцами во время физической активности, уровень гликемии у лиц без нарушения углеводного обмена обычно стабилен. В это время для поддержания гомеостаза происходит увеличение продукции глюкозы печенью, ингибирование секреции инсулина в ответ на повышение активности симпатической нервной системы, а также

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

повышение уровня контринсулярных гормонов (глюкагон, адреналин, норадреналин, СТГ и кортизол) (рис. 5.6). Интересно, что при физической нагрузке абсорбция углеводов из кишечного тракта практически не изменяется.

На комплекс координирующих углеводный обмен механизмов могут влиять определенные факторы. Например, прием продуктов с высоким гликемическим индексом перед физической тренировкой обусловливает массивное поступление глюкозы в кровоток, что приводит к мощной стимуляции секреции инсулина и может вызвать нежелательное падение уровня гликемии (клинические проявления: сонливость, слабость и зевота).

Регулярные занятия физкультурой повышают чувствительность мышц к инсулину. Продолжительность данного эффекта после тренировки составляет 12 ч и более (до 48 ч). Механизмы этого феномена до конца не выяснены, но установлено, что физические упражнения повышают активность и количество переносчиков глюкозы в мембранах миоцитов.



Рис. 5.6. Регуляция уровня глюкозы плазмы крови при физической нагрузке у здоровых лиц

На энергетические затраты при физической нагрузке оказывают влияние:

- вид физических занятий (например, плавание, марафонский бег, катание на велосипеде и др.);
- длительность упражнений;
- интенсивность мышечной работы;
- температура тела и окружающей среды;
- тип конституции;
- уровень физической подготовки (с учетом пола, возраста).

Перечисленные факторы оказывают совокупное влияние на метаболизм, причем некоторые из них постоянно изменяются. Ориентировочные энергетические затраты в зависимости от типа и интенсивности физических занятий представлены в табл. 5.5.

Таблица 5.5. Ориентировочные энергетические затраты при различных типах физической активности

Вид физической активности	ккал/мин	ккал/ч
Состояние покоя (лежа)	0,73-2,93	80
Состояние покоя (сидя)	1,17	100
Положение стоя	2,05	140
Прогулка (скорость 4,8 км/ч). Катание на велосипеде (скорость 9,6 км/ч). Кегельбан	4-5	240-300
Волейбол. Теннис парный, теннис настольный. Прогулка (скорость 6,4 км/ч). Танцы	5-6	300-360
Катание на коньках (роликовых, по льду). Катание на велосипеде (скорость 16 км/ч). Быстрая ходьба (скорость 8 км/ч)	6-7	360-420
Катание на велосипеде (скорость 17,6 км/ч). Катание на водных лыжах. Бег трусцой. Теннис одиночный	7-8	420-480
Катание на велосипеде (скорость 19,2 км/ч). Скоростной спуск на лыжах. Бег (скорость 8,9 км/ч). Аэробика	8-10	480-600
Бег (скорость 9,6 км/ч). Плавание	11 и более	660 и более

Окончание табл. 5.5

Вид физической активности	ккал/мин ккал/ч
Футбол. Хоккей. Регби	Затраты зависят от степени вовлечения в игру и роли участника (например, нападающий и вратарь)

Регулярные занятия физкультурой повышают иммунитет, улучшают кровоснабжение органов и тканей, уменьшают уровень общего холестерина, риск развития АГ, ожирения, остеопороза, возрастную потерю мышечной массы, увеличивают объем движений в суставах и в ряде случаев облегчают боль, связанную с нарушениями костно-мышечной системы. Мышечная работа оказывает стимулирующее влияние на многие органы и системы, а также способна в значительной мере нейтрализовать возникающее эмоциональное напряжение или уменьшить депрессию. Великий физиолог Иван Петрович Павлов специально подчеркивал роль «мышечной радости». Регулярная умеренная физическая активность улучшает иммунитет, повышая функции NK- и Т-клеток, что может увеличить продолжительность жизни. Исследования Гарвардского университета с участием его выпускников показали, что лица, затрачивающие на физическую деятельность 2000 ккал/нед и более, живут на 2 года дольше тех, кто расходует меньше 500 ккал/нед.

Проведен мониторинг (Sarma S. et al., 1997) за состоянием здоровья свыше 2500 финских спортсменов, принимавших активное участие в соревнованиях международного уровня в период с 1920 по 1965 г. Наблюдение за ними велось с середины 80-х гг. Все участники исследования после завершения спортивной карьеры жили практически в тех же условиях, что и другие граждане. Несмотря на увеличение частоты остеоартроза во всех группах (легкоатлеты, игроки спортивных команд, тяжелоатлеты), выявлена низкая заболеваемость и смертность от болезней, имеющих наибольшее медико-социальное значение (СД, ИБС, злокачественные новообразования, АГ). В когорте бывших «элитных» спортсменов это можно объяснить двумя моментами:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

генетическими факторами (для профессиональных занятий спортом обычно отбирают физически и психически здоровых детей) и соблюдением здорового образа жизни (физическая активность, отказ от курения и др.) спустя много лет после завершения спортивной карьеры.

Физическая активность и метаболизм при сахарном диабете 2-го типа и сопутствующих заболеваниях

Физическая нагрузка при СД 2-го типа без существенного дефицита инсулина вызывает умеренное снижение уровня гликемии вследствие повышения утилизации глюкозы тканями. Мышечная работа не изменяет секрецию инсулина, однако повышает чувствительность тканей к инсулину и увеличивает поглощение ими глюкозы, что благоприятно влияет на течение заболевания. Гипогликемия во время физических тренировок у пациентов, корригирующих уровень гликемии только с помощью диеты, как правило, отсутствует. Однако больные, получающие ПСМ и/или инсулин, имеют повышенный риск развития гипогликемии.

СД 2-го типа часто сопутствуют ожирение, АГ и дислипидемия. Данный синдром также ассоциирован с микроальбуминурией, гиперурикемией и гиперфи-бринемией. Несмотря на то что метаболический синдром имеет высокую распространенность (25-35%), вопрос его лечения до настоящего времени не решен. Представляет интерес возможность использования физических упражнений в составе комплексной терапии метаболического синдрома.

ОЖИРЕНИЕ

Распространенность ожирения (ИМТ больше 27 кг/м²) в большинстве развитых стран достигает 25-35%. В развитии ожирения определенное значение имеют генетические факторы. По разным оценкам, их вклад составляет от 20 до 90%. Большое влияние на развитие ожирения оказывает малоподвижный образ жизни. Раньше ожирение рассматривали только как проблему переедания, но в настоящее время доказано, что ожирение также связано и со снижением энергетических затрат. Например, введение лептина мышам линии ob/ob, имеющим мутацию эндогенного лептина, приводило к повышению физической активности и термоге-неза, а также снижению массы тела без сопутствующего уменьшения потребления корма.

Полагают, что не только уменьшение расхода калорий, но и метаболические нарушения, приводящие к повышенному депонированию жира, могут играть определенную роль в патогенезе ожирения. Общие энергетические затраты сложены из трех главных компонентов: основного обмена, термогенеза, вызываемого физической активностью, и пищевого термогенеза. На долю основного обмена приходится 60-75% расходуемой в течение дня энергии. Индивидуальные отличия в основном обмене обусловлены генетическими факторами. Деятельные лица затрачивают около 40% поступившей энергии на физическую активность, спортсмены могут утилизировать 50% и более. Лица, ведущие сидячий образ жизни, затрачивают гораздо меньше энергии на физическую деятельность. В норме 10% поступающей энергии расходуется в виде тепла, что связано с перевариванием и абсорбцией пищи. При ожирении пищевой термогенез уменьшен. Разница в тепловой реакции на пищу у лиц с ожирением и без него составляет примерно 30-50 ккал/сут. Это различие может быть связано с тем, что у тучных лиц происходит увеличение скорости межуточного обмена по пути, ведущему к депонированию энергии.

Скорость сгорания глюкозы связана с величиной тепловой реакции в ответ на потребление продуктов, содержащих углеводы. При ожирении происходит некоторое ее снижение, что обусловлено инсулинорезистентностью и замедлением скорости метаболизма глюкозы. Понятно, что даже небольшое снижение расхода энергии в течение многих лет вызывает положительный калорийный баланс. Необходимо учитывать, что связанные с ожирением изменения тепловой реакции на прием пищи могут быть вторичными по отношению к данной патологии, а не первичными. В отличие от этого, при нормальной массе тела употребление гиперкалорийной пищи вызывает частичную адаптацию к перееданию. При этом масса тела нарастает медленнее, чем можно было бы ожидать, исходя из избытка поступивших в организм калорий (благодаря повышению основного обмена и тер-могенеза, вызванного приемом пищи).

Сочетание гипокалорийной диеты с физическими упражнениями приводит к повышению основного обмена, уменьшению абдоминального ожирения, особенно у мужчин, что улучшает эффективность лечебных мероприятий. Указанное сочетание вызывает более стойкое снижение массы тела, чем только соблюдение диеты. Высокоинтенсивные физические упражнения повышают основной обмен в течение нескольких часов, что обусловлено увеличением процессов субстратного фосфорилирования, повышением температуры тела и уровня катехоламинов, а также стимуляцией синтеза белка. Возвращение основного обмена к исходным показателям происходит через 3 дня после прекращения физических занятий.

Несмотря на благоприятное действие физических нагрузок на метаболизм и энергетические затраты при ожирении, врачу необходимо учитывать ряд существенных моментов.

• Пациенты с избыточной массой тела часто не в состоянии выполнять интенсивные продолжительные физические упражнения и тем самым не могут в значительной мере увеличить энергетические затраты.

• Самостоятельное значение физической активности в лечении ожирения менее значимо, чем соблюдение гипокалорийной диеты.

• Больные ожирением обычно переоценивают свои физические усилия и недооценивают количество съеденной пищи (принимают пищи приблизительно в 2 раза больше, а занимаются физкультурой в 2 раза меньше, чем сообщают врачу). При этом они уверены, что масса тела в большей степени связана с генетическими факторами и особенностями обмена веществ, чем с перееданием или низкой физической активностью.

• Физические занятия - обременительный вид терапии, они требуют от пациента больших усилий, а их эффективность отсрочена или легко переоценивается. Например, при быстрой ходьбе в течение 30 мин человек расходует около 125 ккал, что эквивалентно энергии, содержащейся в бутерброде.

Пациентов с ожирением либо предрасположенностью к нему необходимо нацелить на увеличение двигательной активности и преодоление малоподвижного образа жизни.

Пути преодоления малоподвижного образа жизни, советы пациентам с избыточной массой тела

• Пользуйтесь лестницей, а не лифтом.

• Добирайтесь до нужного места по возможности пешком или на велосипеде.

• Выполняйте физические упражнения с коллегами, друзьями, членами семьи.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• Больше двигайтесь во время работы.

• Посещайте танцы.

• Планируйте активный отдых во время отпуска.

• Ежедневно контролируйте по педометру количество пройденных шагов.

• Присоединяйтесь к спортивным командам.

• Используйте тренажеры во время просмотра телевизионных программ.

• Увеличьте повседневную активность.

• Выделяйте больше времени на подвижные игры с детьми.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Распространенность АГ среди взрослого населения в развитых странах составляет 15-30%. У физически деятельных лиц во всех возрастных группах этот показатель ниже. Высокая физическая активность отрицательно коррелирует с возрастным повышением АД.

Влияние физической нагрузки на АД:

• больше уменьшает систолическое, чем диастолическое;

• сильнее снижает АД в дневное время суток, чем в ночное;

• оказывает более выраженный эффект на женщин, чем на мужчин;

• активнее влияет на лиц с нормальной массой тела, чем на тучных.

Метаанализ 25 исследований антигипертензивного действия физических упражнений показал снижение систолического АД на 11 мм рт.ст. (p <0,05) в 67% случаев и диастолического на 8 мм рт.ст. (p <0,05) в 70%. Однако у большинства больных это снижение было недостаточным для достижения нормотензии.

Лицам с АГ обычно не рекомендуют занятия силовыми физическими упражнениями из-за повышенного риска развития инфаркта миокарда и инсульта. Однако силовые занятия умеренной интенсивности можно эффективно использовать, поскольку они не приводят к увеличению размеров левого желудочка и повышению риска развития острых сердечно-сосудистых осложнений.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно рекомендовать физические занятия на ранних стадиях АГ, а еще лучше - до ее возникновения с профилактической целью.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К УГЛЕВОДАМ

Распространенность инсулинорезистентности среди взрослого населения в развитых странах составляет около 25%. Инсулинорезистентность имеет ключевое значение в патогенезе метаболического синдрома, находясь в тесной связи с другими его компонентами (например, значительно ограничивает процессы анаэробного гликолиза в мышечной ткани).

Связь между низкой физической активностью и инсулинорезистентностью впервые была продемонстрирована H. Blother в 1945 г. в популяции индейцев Пима (Аризона, США). У них распространенность СД 2-го типа достигала 40% и более. При этом была выявлена статистически значимая корреляция между низкой физической активностью и повышением уровня гликемии натощак и через 2 ч после теста толерантности к глюкозе.

У легкоатлетов отмечен низкий уровень инсулина как натощак, так и после приема пищи. Кроме того, у них реже возникают возрастные нарушения углеводного обмена. Однако не выяснено, связано ли это с физическими тренировками или отражает генетические особенности лиц, отобранных для занятий спортом.

В работах по изучению влияния физических упражнений на инсулинорези-стентность показано повышение чувствительности к инсулину, а также сохранение этих изменений в течение 3-5 дней после прекращения занятий в следующих группах:

• практически здоровые лица;

• пациенты с инсулинорезистентностью, имеющие близких родственников с СД 2-го типа;

• больные ожирением и инсулинорезистентностью;

• больные СД 2-го типа.

Отметим, что в определенных условиях физическая активность может уменьшать чувствительность к инсулину (например, после продолжительных нагрузок в виде марафонского бега).

Малоподвижный образ жизни связан с СД 2-го типа по крайней мере в 25% случаев, поэтому трудно переоценить значение физической активности в профилактике этого заболевания. Снижение заболеваемости СД 2-го типа происходит при увеличении индекса физической активности. Например, заболеваемость СД 2-го типа при индексе физической активности менее 500 ккал/нед достоверно выше (p <0,03), чем при его значениях 500-1999 ккал/нед. При регулярных интенсивных физических занятиях отмечено снижение вероятности развития СД 2-го типа у предрасположенных к нему лиц на 30-50%.

При СД 2-го типа у пациентов с небольшим избытком массы тела физическая нагрузка вызывает снижение секреции инсулина после приема пищи. J.J. S. Larsen с соавт. (1997) полагают, что это обусловлено уменьшением стимуляции β-клеток поджелудочной железы, вторичным по отношению к снижению гликемии, а также повышением активности симпатической нервной системы. В качестве дополнительного фактора рассматривают также снижение секреции регуляторных пептидов ЖКТ, приводящее к уменьшению поглощения глюкозы. Уместно напомнить, что у здоровых лиц физические нагрузки практически не влияют на абсорбцию углеводов в кишечнике.

Физические упражнения служат важной составляющей в лечении больных с впервые выявленным СД 2-го типа. У этих пациентов физическая нагрузка повышает поглощение глюкозы тканями в 7-20 раз. При легком течении СД 2-го типа

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

после 6-10 нед тренировок показано улучшение уровня гликемии как натощак (до занятия 140 мг%, после - 100 мг%), так и через 3 ч после приема 75 г глюкозы (до занятия 250 мг%, после - 170 мг%).

Длительное улучшение контроля гликемии эффективнее обеспечивают силовые тренировки (вследствие увеличения соотношения капилляров к мышечным волокнам, а также емкости запасов гликогена), а не физические занятия, повышающие выносливость (бег, плавание, катание на велосипеде и др.).

ДИСЛИПИДЕМИЯ

Для дислипидемии, связанной с метаболическим синдромом, характерно наличие гипертриглицеридемии и низкого уровня ЛПВП. Физически деятельные люди имеют высокий уровень ЛПВП, низкий уровень триглицеридов и ЛПОНП по сравнению с лицами, ведущими малоподвижный образ жизни. Физические занятия улучшают показатели липидного обмена при его нарушении, поскольку увеличивают способность мышечной ткани к поглощению и окислению неэстери-фицированных жирных кислот и повышают активность липопротеиновой липазы в мышцах и печени.

У больных СД 2-го типа с хорошей компенсацией углеводного обмена уже через 3 мес после начала регулярных физических нагрузок средней интенсивности (3 раза в неделю по 30-45 мин) уровень триглицеридов снижается на 20%, концентрация ЛПВП повышается на 23%, однако значимого снижения концентрации общего холестерина не происходит. Эти эффекты сохраняются в течение последующих 6 мес. Сочетание упражнений с соблюдением диеты приводит у больных СД 2-го типа к снижению концентрации общего холестерина и ЛПНП, а также повышению уровня ЛПВП. Работы R. Lampman и L. Schteingart (1991) демонстрируют, что физические тренировки (без применения каких-либо других средств и методов) повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают толерантность к углеводам и понижают уровень триглицеридов и общего холестерина у лиц без ожирения, но с гипертриглицеридемией. Однако эти эффекты не обнаружены у лиц без ожирения, но с нарушенной толерантностью к углеводам.

У женщин с ожирением в пременопаузе физические упражнения улучшают показатели углеводного и липидного обмена, причем эти изменения коррелируют со снижением массы тела. В таких случаях снижение массы тела, вероятно, выступает детерминирующим фактором улучшения углеводного и липидного обмена на фоне физических занятий.

Резюмируя изложенное, можно отметить, что физические занятия сами по себе или в сочетании с диетическими мероприятиями улучшают липидный профиль у лиц с метаболическим синдромом.

Физическая активность и метаболизм при сахарном диабете 1-го типа

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Физическая нагрузка у больных СД 1-го типа с компенсированной гликемией вызывает снижение уровня глюкозы плазмы крови (рис. 5.7). Это связано с увеличением поглощения глюкозы мышечной тканью без усиления гликоге-нолиза в печени, поскольку достаточно высок уровень циркулирующего в крови экзогенного инсулина (рис. 5.8). В качестве второстепенной причины выступает ускоренная абсорбция инсулина из мест инъекций, сделанных в области мышц, вовлеченных в активную работу или рефлекторно гиперемированных (данный механизм, по мнению ряда исследователей, может даже вызвать гипогликемию)

(рис. 5.9). В связи с этим у больных СД 1-го типа, не принявших дополнительно углеводов с пищей или не уменьшивших дозу инсулина, во время или после физических упражнений (даже при небольшой их продолжительности - до 1 ч) можно ожидать развития гипогликемии.

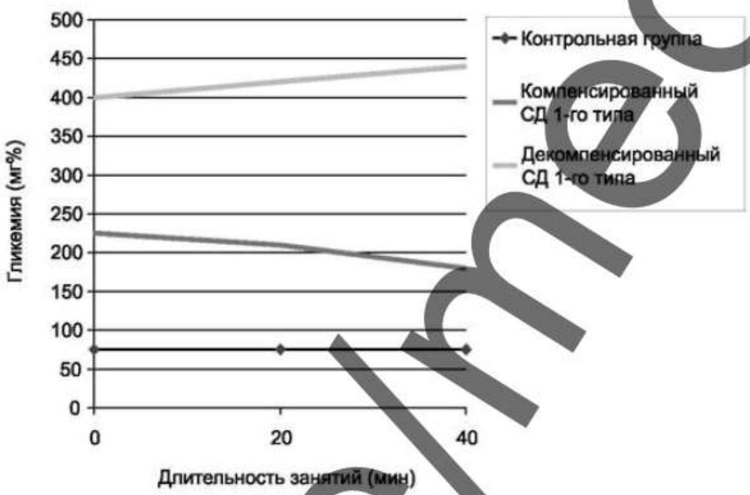


Рис. 5.7. Влияние физической нагрузки средней интенсивности (60%, VO_{2max}) на уровень гликемии при сахарном диабете 1-го типа

https://t.me/medicina_free



Рис. 5.8. Влияние физической нагрузки на уровень глюкозы плазмы крови при адекватной инсулинотерапии при сахарном диабете 1-го типа

Тяжелые отсроченные гипогликемии (в пределах 12 ч и более после физической нагрузки) у больных СД 1-го типа могут наступить при отсутствии дефицита экзогенного инсулина. Это обусловлено несколькими причинами:

• сохранением после физических нагрузок повышенной чувствительности к инсулину и продолжением ускоренного поглощения глюкозы из плазмы крови;

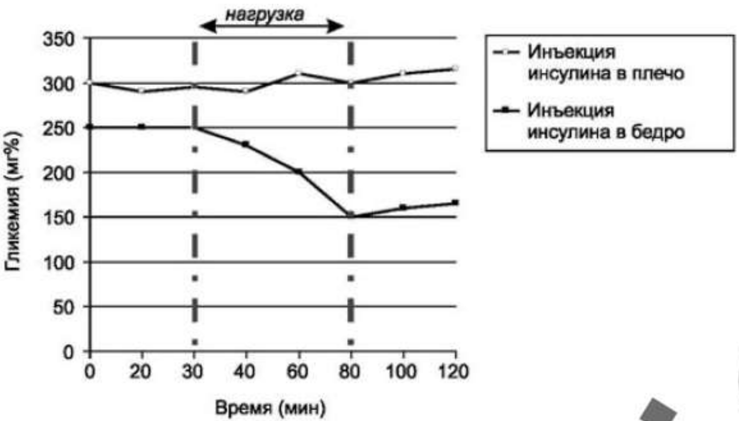


Рис. 5.9. Уровень гликемии при физической нагрузке (велосипед) у больных с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от места инъекции инсулина

• небольшой разницей между гликемией и гипогликемическим порогом при адекватной инсулинизации. Следовательно, даже относительно небольшое усиление переноса глюкозы из кровотока может таить опасность развития гипогликемии;

• высокой потребностью в восполнении мышцами и печенью запасов гликогена за счет глюкозы плазмы крови после физической деятельности (ведущая причина). Этот феномен носит название «эффект губки»;

• несоответствием физической нагрузки тренированности организма. У хорошо тренированных лиц в энергетические процессы вовлечены в большей степени жирные кислоты и соответственно медленнее «сжигается» глюкоза, меньше потребность в процессах гликогенолиза. В связи с этим силовые виды спорта, связанные с большим накоплением гликогена и высокой способностью к окислению жирных кислот в качестве альтернативного глюкозе источника энергии, несут меньший риск развития отсроченной гипогликемии.

В отдельных случаях у больных СД 1-го типа происходит потеря нейроген-ных симптомов - предвестников развития гипогликемии. При их отсутствии своевременное дополнительное поступление углеводов исключено, что вызывает гиперреакцию со стороны контринсулярной системы с выраженной постгипогли-кемической гипергликемией. При другом ассоциированном с гипогликемиями синдроме - нарушении контррегуляции - постгипогликемическая гипергликемия выражена меньше.

Многие пациенты предпочитают выполнять физические занятия при несколько повышенной гликемии (в пределах 11-13 ммоль/л). Такой подход может быть оправдан для лиц со склонностью к гипогликемическим состояниям, особенно с нарушенными механизмами контррегуляции, либо имеющих страх перед низким уровнем гликемии. Однако колебания уровня глюкозы (относительно исходных величин) при удовлетворительном контроле гликемии больше, чем при тщательном (рис. 5.10).

Другой тип реакции на физическую нагрузку наблюдается при плохо контролируемом СД 1-го типа (гликемия 15 ммоль/л и более) (рис. 5.11).

В таких случаях физическая активность не приводит к повышению утилизации глюкозы тканями. Неадекватная реакция на физические нагрузки может путем

усиления продукции глюкозы печенью, процессов липолиза и кетогенеза привести к усугублению гипергликемии и вызвать ацидоз и кетонемию.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

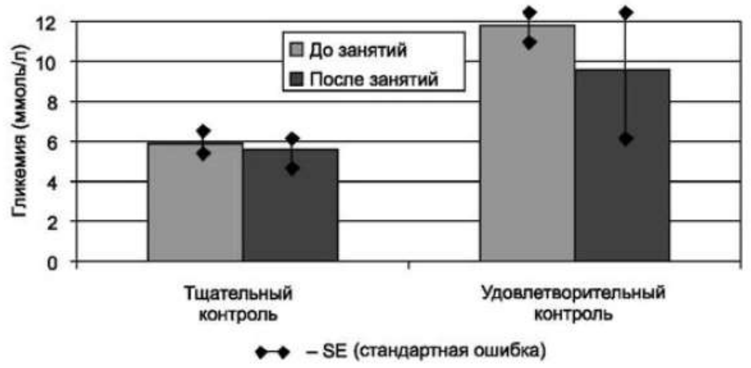


Рис. 5.10. Концентрация глюкозы плазмы крови до и после физической нагрузки средней интенсивности и продолжительности (от 60 до 120 мин) у больных с сахарным диабетом 1-го типа при тщательном (менее 6 ммоль/л) и удовлетворительном (менее 12 ммоль/л) контроле гликемии



Рис. 5.11. Влияние физической нагрузки на уровень гликемии у больных СД 1-го типа при дефиците инсулина (глюкоза плазмы крови более 15 ммоль/л)

Исходя из указанного, физические нагрузки при плохо контролируемом СД 1-го типа противопоказаны.

Влияние физических занятий на гомеостаз глюкозы, концентрацию в крови кетоновых тел и гормонов, регулирующих углеводный обмен, представлено в табл. 5.6.

Таким образом, физические нагрузки сами по себе не обеспечивают долгосрочного улучшения гликемии у больных СД 1-го типа.

БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН

В исследованиях с изотопными индикаторами при плохо контролируемом СД 1-го типа выявлено увеличение процессов разрушения протеинов, в то время как скорость белкового синтеза либо не изменялась, либо даже увеличивалась.

В биоптатах мышц больных СД 1-го типа, как еще не получающих инсулин, так и уже леченных им, различий в интенсивности синтеза белков не выявлено.

Таблица 5.6. Влияние физической нагрузки на уровень гликемии и гормонов, регулирующих углеводный обмен в норме и при сахарном диабете 1-го типа

Уровень в крови	**Норма**	**СД 1-го типа**	
		компенсированный	**декомпенсированный**
Глюкагон	↑	↑	↑
Глюкоза	=	↓	↑
Инсулин	↓	↑ Из-за ускоренной абсорбции инсулина в кровоток	=
Катехоламины	↑	↑	↑
Кетоновые тела	↓	↓	↑
Кортизол	↑	↑	↑
СТГ	↑	↑	↑

Примечания: ↑ - повышение, ↓ - понижение, = - без изменения.

D.L. Russel-Jones и M. Umpleby (1997), анализируя данные литературы, отмечают, что отсутствие значимого влияния инсулина на белковый синтез продемонстрировано только у взрослых больных СД 1-го типа и в экспериментах на взрослых крысах, в то время как у растущих животных выявлены выраженные нарушения этих процессов. Не исключено, что в растущем организме анаболическое действие инсулина на синтез протеинов показательнее и лучше зафиксировано доступными методами исследования, чем у взрослых.

J.T. Devlin и соавт. изучали влияние физических нагрузок на белковый обмен у больных СД 1-го типа в возрасте 18-43 лет (средний возраст 26,7±3,3). Участники исследования были разделены на две группы: с тщательным метаболическим контролем (гликемия в пределах 6 ммоль/л) и удовлетворительным (гликемия около 12 ммоль/л). Физические занятия проводили на велосипеде-тренажере со средней интенсивностью (50-60% VO_{2max}) в течение 60-120 мин. В период, предшествующий повышенной физической активности, скорость белкового распада была выше в группе с удовлетворительным контролем гликемии. После физических нагрузок в обеих группах происходило снижение катаболизма белков, что обусловлено уменьшением

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

интенсивности распада протеинов без изменения их синтеза. Следовательно, физические занятия оказывают благоприятное влияние на белковый обмен при СД 1-го типа.

Снижение массы тела за счет мышечной ткани, как и ожирение, связано с повышенной заболеваемостью и смертностью. Начиная с 13 лет в организме человека происходит уменьшение мышечной массы на 6% каждые 10 лет. Поэтому улучшение процессов белкового обмена при СД 1-го типа имеет существенное значение в профилактике возрастного уменьшения мышечной массы.

ЖИРОВОЙ ОБМЕН

До широкого внедрения интенсифицированных схем инсулинотерапии ожирение среди больных СД 1-го типа наблюдалось реже, чем в общей популяции. В настоящее время оно встречается чаще, достигая 7,5-18%, и вызывает существенные психологические проблемы у пациентов уже в подростковом возрасте. По данным L. Pinnelli и соавт. (1995), средний возраст тучных детей с СД 1-го типа составляет 15,5 лет, а средняя длительность заболевания - 7 лет и более. Чтобы похудеть, некоторые подростки (обычно девочки) снижают дозу инсулина ниже

оптимальной и вызвают состояние длительной кетонемии. Очевидно, такой путь снижения массы тела опасен и неприемлем.

При ожирении клиренс инсулина в печени снижается до 1/8 от среднерефе-ренсных показателей. Увеличение портального потока неэстерифицированных жирных кислот из висцерального жира ингибирует связывание в печени инсулина. Также неэстерифицированные жирные кислоты снижают захват глюкозы мышечной тканью, стимулируют глюконеогенез в печени и почках. У больных с ожирением происходит увеличение количества белых и снижение красных мышечных волокон. Указанные процессы способствуют развитию инсулинорезистентности у больных СД 1-го типа.

Благоприятные эффекты физических упражнений у больных сахарным диабетом

Регулярные адекватные физические нагрузки оказывают положительное влияние на пациентов с СД, а именно:

- улучшают чувствительность к инсулину;
- улучшают сердечно-сосудистую деятельность;
- повышают работоспособность;
- уменьшают риск развития ИБС;
- снижают риск смерти от ИБС;
- снижают риск развития или уменьшают выраженность АГ;
- повышают активность фибринолиза;
- уменьшают отложение жировой ткани и увеличивают мышечную массу;
- снижают риск развития остеопороза;
- снижают риск развития ограниченной подвижности суставов;
- улучшают качество жизни и самооценку;
- уменьшают эмоциональное напряжение или депрессию.

Физическая активность вызывает уменьшение отложения жира, но, с другой стороны, увеличивает синтез белка, что в сумме может сохранять исходную массу тела. В связи с этим для мониторинга результатов, наряду с контролем массы тела, рекомендуется оценивать процентное соотношение жировой и мышечной массы, а также измерять окружности талии и бедер.

Каждый пациент должен уделять особое внимание одежде и обуви. Обувь должна быть хорошо подогнанной и фиксировать голеностопные суставы. Обувь и стопы необходимо проверять перед и после каждой тренировки. Желательно носить во время занятий белые носки из натуральных тканей, без грубых швов. Физические занятия при очень низкой или высокой температуре не рекомендованы. Необходимо проводить гидратацию организма во время и после тренировки. Для предупреждения развития гипогликемии необходимо проводить мониторинг гликемии до, во время и после физической деятельности, а пациентов, получающих инсулин, перевести на беспиковые пролонгированные аналоги.

Физические нагрузки должны доставлять радость пациентам. Желательно в занятия вовлечь и других членов семьи. Это послужит фактором, консолидирующим семью, и будет способствовать закреплению желания регулярно выполнять физические упражнения. Целесообразно проводить занятия рядом с местом жительства. Необходимо, чтобы пациенты овладели знаниями об особенностях метаболизма при физических нагрузках, их позитивных эффектах и возможных осложнениях. Больные СД должны иметь возможность в школах диабета получать рекомендации и индивидуальные программы по улучшению состояния своего здоровья. Для формирования стойкой мотивации необходимо разъяснить паци ентам возможные индивидуальные риски развития сопутствующих заболеваний при малоподвижном образе жизни. Важно нацелить людей на постоянные и регулярные занятия физкультурой.

Зарядка

Регулярное выполнение утренней зарядки оказывает общеукрепляющее и тонизирующее действие. Утреннюю зарядку больным СД 1-го типа следует проводить после приема пищи.

Физические тренировки

Люди в различных странах с учетом возраста, пола, традиций, моды, климатических особенностей отдают предпочтение тем или иным видам спорта. Например, дети и подростки с СД в Великобритании занимаются плаванием (85%), футболом (62%), бегом (52%), ездой на велосипеде (38%). В Германии мальчики чаще выбирают велосипед, футбол, скейтборд, а девочки - велосипед, скейтборд, плавание. В России дети и подростки отдают предпочтение танцам, теннису, бегу, плаванию. Домашние тренажеры также популярны среди населения.

Многие больные имеют медицинские ограничения к занятию отдельными видами спорта. Например, при ретинопатии или нефропатии противопоказаны физические занятия, связанные со значительным напряжением и повышением АД (поднятие

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

штанги, бокс, подводное плавание, восхождение в гору и др.). Для таких пациентов рекомендованы танцы, спортивная ходьба, плавание, гольф, кегельбан и т.п.

Физические нагрузки противопоказаны при следующих уровнях гликемии:

• более 14 ммоль/л в сочетании с кетонемией;

• более 16,5 ммоль/л (вне зависимости от наличия кетонемии);

• менее 5,5 ммоль/л.

Физическим занятиям рекомендовано уделять не менее 2 ч свободного времени в неделю, однако это соблюдают менее 25-40% пациентов. Оптимально проводить физические тренировки 3 раза в неделю и чаще. Начинать занятие лучше через 1-1,5 ч после приема пищи с разминки в течение 5-10 мин. Длительность интенсивного периода обычно составляет 20-45 мин. В первые месяцы занятий ЧСС не должна превышать 60% от максимальной для возраста пациента, а спустя 2 мес - 75% и лишь в отдельных случаях, при отсутствии противопоказаний, - 85%. Рекомендуемая ЧСС при физических нагрузках у больных разных возрастных групп представлена в табл. 5.7.

Таблица 5.7. Рекомендуемая частота сердечных сокращений при физических нагрузках в разных возрастных группах

Возраст больных, годы	Максимальная ЧСС	Рекомендуемая ЧСС (в процентах от максимальной)		
		65	75	85
20-29	191-200	124-130	143-150	162-170
30-39	181-190	118-123	136-142	154-161
40-49	171-180	111-117	129-135	145-153
50-59	161-170	105-110	121-128	137-144
60-69	151-160	98-104	113-120	128-136

Интенсивность физической нагрузки может быть оценена по ЧСС (табл. 5.8).

Таблица 5.8. Классификация интенсивности физических нагрузок по частоте сердечных сокращений и максимальному потреблению кислорода ($VO2_{max}$) при длительности занятий до 60 мин

Интенсивность	$VO2_{max}$	Процент от максимальной ЧСС
Очень низкая	<20	<35
Низкая	20-39	35-54
Умеренная	40-59	55-69
Высокая	60-84	70-89
Очень высокая	>85	>90
Максимальная	100	100

Тренировку необходимо завершить периодом «остывания» в течение 10-15 мин. Рекомендованная ЧСС к окончанию занятия равна ЧСС в покое плюс 10-15 уд/мин. В табл. 5.9 приведены ориентировочная интенсивность, частота и длительность различных типов тренировок.

Таблица 5.9. Ориентировочная интенсивность, частота и длительность физических тренировок

Тип тренировок	Интенсивность	Длительность	Частота, в неделю
Аэробные	40-70% от пика потребления кислорода; 40-70% от резерва сердечных сокращений; 50-80% от максимальной ЧСС	По 20-60 мин	3-7
Силовые	1-3 сета из 8-10 упражнений	По 10-15 повторов	2-3
Улучшающие гибкость	После аэробных или силовых тренировок	Каждое упражнение выполнять по 10-30 с	2-3
Нейромышечные			2-3

Примечание. Нейромышечные тренировки по возможности выполнять в те же дни, что и силовые тренировки.

Туристические походы и лагеря

С 30-х гг. XX в. лагеря для больных СД получили широкое распространение в Европе. В Великобритании и Франции они были предназначены для детей, страдающих СД, из семей с небольшими материальными возможностями.

Обычно лагеря формируют по следующим возрастным группам: 8-11, 12-15 и старше 16 лет. Британская диабетическая ассоциация рекомендует соотношение персонала и родителей к детям - 1:2. В действительности это соотношение достигает 1:3. В персонал входят 2-3 врача (обычно 1 стажер), 3 медсестры и диетолог.

В лагере перед больными СД стоят следующие задачи:

• наладить тесное общение с другими лицами, имеющими диабет;

• получить опыт самоконтроля в условиях, отличных от домашнего режима;

• приобрести опыт самоконтроля в условиях повышенной физической активности;

• хорошо провести выходные дни, каникулы или отпуск.

Члены семьи ребенка, страдающего СД, в лагере имеют свои задачи:

• инициировать передачу самоконтроля в руки детей с СД;

• переключить внимание от повседневных забот. Задачи обслуживающего персонала лагеря следующие:

• получить опыт ведения больных в негоспитальных условиях;

• наладить тесное общение с больными и членами их семей.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В туристических походах, лагерях всплывают проблемы, связанные с гипогли-кемиями и употреблением алкогольных напитков. Например, в работе G.J. Frost и соавт. (1987) отмечено, что в течение первых недель пребывания в лагере у 38 детей и подростков было зафиксировано 85 случаев клинически выраженных гипогликемий. В первые дни пребывания в лагере желательно проводить контроль гликемии 2 раза в день, снизить дозу инсулина на 10-15% и увеличить прием углеводов. Чаще гипогликемии бывают у детей, ведущих в обычных условиях малоподвижный образ жизни.

С учетом риска развития гипогликемий и других возможных нарушений здоровья в аптечку рекомендовано включить следующие средства:

• глюкометры;

• экспресс-диагностические тест-полоски для определения содержания глюкозы в крови, глюкозы в моче, кетоновых тел в моче;

• глюкагон;

• одноразовые шприцы, иглы, катетеры и ланцеты;

• жгуты, вату и бинты;

• ИКД и ИСД;

• 0,9% раствор натрия хлорида;

• 5% раствор натрия гидрокарбоната;

• 10% раствор калия хлорида;

• 40% раствор декстрозы (глюкозы•);

• 5% раствор тиамина;

• фуросемид (лазикс•);

• повидон (энтеродез•);

• таблетки и раствор метоклопрамида;

• парацетамол, ацетилсалициловую кислоту (аспирин•);

• таблетки и 50% раствор метамизола натрия (анальгин•);

• таблетированные и парентеральные антибиотики (например, амоксициллин, эритромицин и др;);

• антигистаминные препараты [например, таблетки и раствор хлоропирамина (супрастин•) и др;];

• преднизолон и гидрокортизон;

• 0,1% раствор эпинефрина (адреналин•);

• лидокаин;

• местные антисептики.

Предупреждение гипогликемии

Предупреждение развития гипогликемии - важнейшая задача во время физических нагрузок и после них. При снижении уровня глюкозы плазмы крови ниже оптимальных показателей необходимо своевременно купировать гипогликемиче-ское состояние.

Каждому пациенту, получающему лечение инсулином, во время физических тренировок необходимо иметь при себе «паспорт диабетика» и легкоусвояемые углеводы [например, таблетки декстрозы (глюкозы•)]. Как больные СД, так и окружающие должны уметь распознавать клинические проявления гипогликемии и оказывать помощь.

Для профилактики гипогликемии необходимо избегать инъекции инсулина в области тела, вовлеченные в физическую деятельность, а также в мышцы. При длительности физических занятий более 45-60 мин проводят измерение уровня гликемии каждый час.

Необходимо помнить, что во время и после мышечной деятельности больному СД особенно трудно отличить первые признаки гипогликемии от обычной усталости и потливости, вызванной физическим напряжением. В этом может помочь только самоконтроль глюкозы плазмы крови.

Для лиц с нормальной массой тела, особенно для детей, оптимально добавить прием углеводов в зависимости от нагрузки до, во время и, возможно, после физических занятий (табл. 5.10). Кроме того, после тренировок обычно уменьшают дозу инсулина на 10-25%.

Таблица 5.10. Ориентировочная потребность в дополнительном приеме углеводов при физических нагрузках

Длительность	Интенсивность	Уровень гликемии до нагрузки, ммоль/л			
		<6,0	6,0-11,0	11,0-15,0	>15,0
15 мин	Низкая	=	=	=	Занятия не показаны
	Умеренная	↑	↑	=	
	Высокая	↑	↑	=	
30 мин	Низкая	↑	↑	=	
	Умеренная	↑↑	↑	=	
	Высокая	↑↑	↑	=	
45 мин	Низкая	↑↑	↑	=	
	Умеренная	↑↑	↑	=	
	Высокая	↑↑	↑↑	=	

https://t.me/medicina_free

60 мин	Низкая	↑↑	↑	=	
	Умеренная	↑↑	↑↑	=	
	Высокая	↑↑↑	↑↑	=	
Более 120 мин	Низкая	↑ каждые 50 мин ↑↑ каждые 50 мин ↑↑↑ каждые 50 мин	↑ каждые 50 мин ↑ каждые 50 мин ↑↑ каждые 50 мин	=	
	Умеренная			=	
	Высокая			↑	

Примечания: = - без изменения, ↑ - 15 г углеводов, ↑↑ - 20-40 г углеводов, ↑↑↑ - 50-60 г углеводов.

При физической активности лицам с избыточной массой тела в первую очередь снижают дозу инсулина (табл. 5.11).

Таблица 5.11. Ориентировочное изменение дозы инсулина при физических нагрузках

Продолжительность нагрузки, мин	до 15	30	45	60	120	180
Низкоинтенсивные	=	=	=	↓	↓	↓↓
Умеренные	=	↓	↓	↓	↓↓	↓↓↓
Высокоинтенсивные	=	↓	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓

Примечания: = - без изменения, ↓ - снижение на 10-15%, ↓↓ - снижение на 20-30%, ↓↓↓ - снижение на 50-60%.

Подчеркнем, что СД не должен быть препятствием для повседневной физической работы. Кроме того, желательно, чтобы больные СД (с учетом состояния здоровья) имели возможность регулярно выполнять физические упражнения, посещать спортзал и др.

Факторы, влияющие на эффективность нагрузок

• Эффективность физических нагрузок выше у мужчин, чем у женщин. Вероятно, это связано с меньшей склонностью женщин к потере жира, особенно при малоинтенсивных и непродолжительных занятиях. Эквивалентная потеря жира требует больше физических усилий у женщин, чем у мужчин.

• Физические тренировки при абдоминальном ожирении эффективнее, чем при гиноидном (женского типа).

• Сочетание силовых и аэробных нагрузок эффективнее, чем выполнение одного типа физических упражнений. В программы физических занятий целесообразно включать оба типа тренировок, тем более что лица с избыточной массой тела легче выполняют силовые упражнения.

• Наличие спортивного инструктора повышает эффективность занятий.

• Эффективность физических занятий зависит от мотивированности и обучен-ности больного, а также его близкого окружения.

Осложнения

Возможные осложнения при физических тренировках у больных СД.

• Кардиоваскулярные.

◊ Сердечная недостаточность и аритмии на фоне ИБС.

◊ Повышение АД во время физической нагрузки.

◊ Ортостатическая гипотензия после выполнения упражнений.

• Микрососудистые.

◊ Ретинальные геморрагии. ◊ Увеличение протеинурии.

◊ Прогрессирование микроваскулярных осложнений.

• Метаболические.

◊ Усугубление гипергликемии и кетонемии. ◊ Развитие гипогликемий.

• Костно-мышечные и травматические.

◊ Язвенное поражение стоп, особенно при нейропатии.

◊ Ортопедические нарушения, ассоциированные с нейропатией.

◊ Ускоренное прогрессирование остеоартрита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diabetes Mellitus and Exercise // Diabetes Care. - 1999. - Vol. 22 (Suppl. 1). - P. 50-55.

2. Kibirige M., Court S. Childhood and adolescent diabetes. - London: John Wiley and Sons, 1997. - 371 p.

3. Management of Diabetes at Diabetes Camps // Diabetes Care. - 1999. - Vol. 22 (Suppl. 1). - P. 56-59.

4. Physical activity and exercise recommendation for stroke survivors // Stroke. - 2004. - Vol. 35. - P. 1230-1240.

Глава 6. Лучевые методы лечения

ТЕРАПИЯ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ

Фомин Д.К., Свириденко Н.Ю., Румянцев П.О.

СИНОНИМЫ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

РЙТ, лечение радиоактивным ^{131}I, радионуклидная терапия ^{131}I.

ОБОСНОВАНИЕ

РЙТ - эффективный, безопасный и экономически оправданный метод лечения пациентов с различными формами зоба, а также с высокодифференцированным РЩЖ.

РЙТ основана на уникальном свойстве фолликулярного эпителия щитовидной железы поглощать йод и длительно удерживать его внутри клетки. ^{131}I является источником сложного спектра излучения, на 90% состоящего из β-потока, а также гамма-квантов. Период полураспада ^{131}I составляет 8,04 дня (193 ч). Изотоп ^{131}I в организме проходит следующий путь метаболических превращений: в виде отрицательно заряженных ионов йодид натрия поступает в цитоплазму тиреоцита, что обеспечивается работой натрий-йодидного симпортера. Частицы избирательно накапливаются в тиреоидных клетках, что позволяет минимизировать риск повреждения нормальных тканей и уменьшить лучевую нагрузку на организм. В отдельных органах (слюнные железы, молочные железы, обкладочные клетки желудка) также обнаружена экспрессия натрий-йодидного симпортера, объясняющая накопление в них йода, визуализируемое на сцинтиграммах.

Единицей измерения радиоактивности служит **беккерель** (Бк, Bq). Один беккерель равен одному распаду в секунду. Часто используют внесистемную единицу - **кюри** (Ки, Ci). Один кюри соответствует числу распадов в секунду в 1 грамме радия. 1Ки = 3,7×1010 Бк, или 37 МБк (мегабеккерель). 1 ГБк (гигабеккерель) соответствует 27 мКи (милликюри).

Чтобы оценить действие излучения на вещество, измеряют поглощенную дозу, которая определяется как поглощенная энергия на единицу массы. Единица поглощенной дозы называется **грэй** (Гр, Gy). 1 Гр = 100 рад = 1 Дж/кг. Для оценки воздействия на организм человека используют понятия «эквивалентная доза» и «мощность эквивалентной дозы». Измеряются в **зивертах** (Зв) и **зивертах в час** (Зв/ч) соответственно.

Клетки высокодифференцированного гормонально-активного РЩЖ также способны накапливать ^{131}I, однако в 4-8 раз менее интенсивно по сравнению с неизмененной тиреоидной тканью. Абляция остаточной ткани щитовидной железы облегчает раннюю диагностику рецидива опухоли, основанную на мониторинге концентрации тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину в сыворотке крови. Накопление ^{131}I в опухолевой ткани на посттерапевтической сцинтиграмме позволяет выявить ранее не диагностированные очаги и метастазы дифференцированного РЩЖ.

Из организма ^{131}I выводится главным образом почками (до 70-80% введенного количества) в первые часы после его введения и частично некоторыми секреторными железами (слюнными, желудочными), далее остаточная активность регистрируется в кишечнике. Избирательное поступление йода в тиреоциты и опухолевую ткань, техника проведения РЙТ, меньшее количество осложнений по сравнению с хирургическими методами лечения, а также меньшая стоимость РЙТ по сравнению с другими видами лечения определяют основные преимущества РЙТ для использования в широкой клинической практике.

ЦЕЛИ

• Деструкция избыточно функционирующей ткани щитовидной железы и устранение, таким образом, тиреотоксикоза, достижение стойкого эутирео-идного или гипотиреоидного состояния.

• Абляция остаточной ткани щитовидной железы и возможных резидуальных очагов опухоли у больных дифференцированным РЩЖ после тиреоидэкто-мии, снижение риска рецидива опухоли.

• Терапия метастазов дифференцированного РЩЖ.

• Возможность в дальнейшем выявлять на ранней стадии рецидивы и про-грессирование опухоли на основе динамики уровня биохимических маркеров (тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину).

• Снижение уровня смертности от дифференцированных форм РЩЖ.

ПОКАЗАНИЯ

• Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса).

• Функциональная автономия щитовидной железы: одно- и многоузловой токсический зоб.

• Дифференцированный РЩЖ, метастазы дифференцированного РЩЖ у пациентов после тиреоидэктомии.

• В индивидуальном плане лечения - многоузловой эутиреоидный зоб, осложненный компрессией верхних дыхательных путей у больных, имеющих абсолютные противопоказания к хирургическому лечению, зоб корня языка, Strumaovarii. При низком индексе захвата РФП лечение выполняется на фоне введения рекомбинантного человеческого тиреотропина (тироген^{р}, тайроджен).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

• Абсолютные.

◊ Беременность (планирование беременности следует отложить на 10-12 мес после проведения РЙТ при РЩЖ и на 8 мес - после лечения тиреотоксикоза). Следует подчеркнуть, что столь значительный интервал обусловлен не опасностью радиационного воздействия на плод, а необходимостью наблюдения за пациенткой с целью исключить рецидив заболевания. Строго говоря, риски радиационного воздействия на плод можно рассматривать лишь при наступлении беременности в сроки до 2 мес после РЙТ, когда в организме женщины может сохраняться значимая активность РФП. Даже в этом случае необходимость прерывания беременности должна быть обсуждена с радионуклидным терапевтом. Золотой серединой может являться **запрет** незащищенных половых контактов в течение двух месяцев и **совет** не планировать беременность в течение периода динамического наблюдения.

• Относительные.

◊ Грудное вскармливание (после приема ^{131}I должно быть отменено).

◊ Доказанная непереносимость препаратов йода в анамнезе. Как правило, речь идет о непереносимости компонентов йодосодержащих препаратов, а не собственно йода. При отсутствии иной возможности радикального лечения допустимо проведение РЙТ под прикрытием антигистаминных препаратов и системных глюкокортикоидов.

◊ Угроза желудочно-кишечного кровотечения.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ Острые психические заболевания, невозможность находиться в закрытом режиме.

◊ Туберкулез легких в активной фазе.

◊ Заболевания печени и почек, сопровождающиеся выраженным нарушением их функции (почечная или печеночная недостаточность).

◊ Гипопластическая и апластическая анемия. При агранулоцитозе, индуцированном приемом тиреостатиков, признаках прогрессирования тиро-токсикоза и невозможности хирургического лечения РЙТ может быть рассмотрена как единственно возможный метод лечения.

ПОДГОТОВКА К РАДИОЙОДТЕРАПИИ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АВТОНОМИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

До проведения РЙТ желательно устранить симптомы тиреотоксикоза. Пациент должен получать адекватные дозы тиреостатических препаратов (тиамазол и др.) до нормализации концентрации свободного T_4 и свободного T_3. При тяжелых клинических формах тиреотоксикоза целесообразна предварительная терапия тиреостатиками, так как развитие лучевого тиреоидита может утяжелить симптомы тиреотоксикоза вследствие выброса тиреоидных гормонов в кровь в результате лучевой деструкции. Предшествующий прием тиреостатиков не подавляет проникновение ^{131}I в щитовидную железу и не снижает эффективность РЙТ, если их отменить до госпитализации. При субклиническом и нетяжелом тиреотоксикозе РЙТ можно проводить без назначения тиреостатических препаратов.

Проведение РЙТ требует обязательной предварительной подготовки пациента, от которой зависит успех планируемого лечения. Подготовка включает следующие мероприятия:

• отмену тиреостатических препаратов: метимазола[р], тиамазола (тирозола•, мерказолила•) минимум за 5-7 дней до РЙТ; пропилтиоурацила (пропици-ла•) минимум за 2 нед до РЙТ;

• отмену синтетических аналогов гормонов щитовидной железы: левотирокси-на натрия (эутирокса•, L-тироксина•) за 3-4 нед до РЙТ; T_3 (лиотиронина) отменяется за 2 нед до РЙТ;

• за 4 нед до РЙТ также надлежит прекратить прием других ЛС, содержащих в своем составе йод: амиодарон (кордарон•), содержащие йод ингаляторы, отхаркивающие средства, витамины, пищевые добавки и т.д. При невозможности отмены препарата по жизненным показаниям его заменяют аналогом, который не содержит в своем составе йод. Также нельзя использовать растворы йода [йод + [калия йодид + этанол] (йода раствор спиртовой•), йод +

[калия йодид + глицерол] (Люголя раствор с глицерином•)] для обработки кожи и слизистых. Их необходимо заменить другими антисептиками;

• необходимо соблюдение диеты с низким содержанием йода в течение 4 нед

до РЙТ;

• за 3 мес до предполагаемого лечения противопоказано проведение рентгенологических исследований с введением йодосодержащих рентгеноконтраст-ных препаратов любого состава. Если все-таки подобное исследование было выполнено, то в таких случаях до проведения РЙТ необходимо измерить содержание йода в моче. Если уровень экскреции йода с мочой превышает 100 мкг/л, проведение РЙТ следует отложить на 2-3 мес;

• за 2-3 дня до предполагаемой даты лечения необходимо выполнить сцин-тиграфическое исследование щитовидной железы с ^{99m}Tc-пертехнетатом с определением уровня захвата РФП железой;

• анализ крови с определением уровня ТТГ, свободныйT_4, свободный T_3 за 3-4 дня до предполагаемой даты лечения.

ПОДГОТОВКА К РАДИОЙОДТЕРАПИИ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, МЕТАСТАЗАХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ

Обязательным условием для проведения РЙТ по поводу дифференцированного РЩЖ является предварительная тиреоидэктомия, так как в противном случае ^{131}I будет захватываться тканью железы, а не метастазами.

РЙТ проводят через 3-4 нед после тиреоидэктомии до назначения левотирок-сина натрия. В случае если не удается провести лечение в указанные сроки, пациенту после операции назначается супрессивная терапия левотироксином натрия, которую необходимо отменить за 4 нед до РЙТ. Уровень ТТГ для успешного проведения сеанса РЙТ должен быть не менее 40 мЕ/л.

Подготовка к процедуре включает следующие мероприятия:

• за 4 нед до РЙТ производится отмена левотироксина натрия (эутирокс•, L-тироксин•); если пациент принимает T_3 (лиотиронин), то отмена производится за 2 нед до лечения;

• за 4 нед до РЙТ надлежит прекратить прием других ЛС, содержащих в своем составе йод: амиодарон (кордарон•), ингаляторы, отхаркивающие средства, витамины, пищевые добавки и т.д. При невозможности отмены препарата по жизненным показаниям его заменяют аналогом, который не содержит в своем составе йод. Также нельзя использовать растворы йода [йод + [калия йодид + этанол] (йода раствор спиртовой•), йод + [калия йодид + глицерол] (Люголя раствор с глицерином•)] для обработки кожи и слизистых;

• рекомендуется соблюдение диеты с низким содержанием йода в течение 4 нед до РЙТ, минимальный период безйодовой диеты - 7 дней;

• за 3 мес до предполагаемого лечения противопоказано проведение рентгенологических исследований с введением йодсодержащих рентгенокон-трастных препаратов любого состава. Если все-таки подобное исследование было выполнено, то в таких случаях до проведения РЙТ необходимо измерить содержание йода в моче. Если концентрация йода в моче превышает 100 мкг/л, проведение РЙТ следует отложить на 2-3 мес;

• сцинтиграфическое исследование щитовидной железы с ^{99m}Tc-пертехнетатом (на фоне 3-4-недельной отмены синтетических аналогов гормонов щитовидной железы) с целью определения наличия «остаточной» тиреоидной ткани;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• анализ крови с определением уровня ТТГ, тиреоглобулина, антител к тирео-глобулину на фоне 3-4-недельной отмены синтетических аналогов гормонов щитовидной железы.

МЕТОДИКА

• РЙТ проводят только в специализированных центрах, способных обеспечить радиационную и экологическую безопасность больных, сотрудников и окружающей среды.

• До проведения РЙТ пациента консультируют радиолог и эндокринолог с целью открытого обсуждения показаний, возможных побочных эффектов, самой процедуры и радиационной защиты во время пребывания в центре и после выписки.

• Активность назначаемого РФП рассчитывается индивидуально с учетом стадии заболевания, объема функционирующей тиреоидной ткани, конституциональных особенностей пациента, данных инструментальных и лабораторных исследований.

• При проведении РЙТ для лечения дифференцированного РЩЖ дозу назначают исходя из распространенности процесса. При отсутствии клинико-инструментальных признаков опухолевой персистенции проводят РЙТ в аблационной активности из расчета 40-45 МБк на килограмм массы тела, что составляет 3-4 ГБк. При подозрении или наличии признаков рецидива, регионарных и отдаленных метастазов РЙТ проводят в лечебном диапазоне активностей из расчета 50-70 МБк/кг, что составляет 3,5-6 ГБк.

• При проведении РЙТ по поводу токсических форм зоба точный расчет терапевтической активности не гарантирует достижения стойкого эутиреоза и не предотвращает развития гипотиреоза или тиреотоксикоза после облучения. При лечении тиреотоксикоза активность ^{131}I назначают в зависимости от размеров щитовидной железы и клинических проявлений заболевания, в диапазоне от 300 до 800 МБк. Для лечения функциональной автономии щитовидной железы применяют более высокие активности (300-400 МБк). Цель лечения автономии - деструкция автономно функционирующей ткани с восстановлением эутиреоза.

• Результат РЙТ диффузного токсического зоба - гипотиреоз, требующий замещающей гормонотерапии. Следует иметь в виду, что гипотиреоз, развившийся ранее чем через 6 мес после РЙТ, может быть транзиторным. Подводить итоги терапии ^{131}I нужно через 6 мес после проведения процедуры: сохранение тиреотоксикоза дольше этого срока, как правило, требует повторного проведения РЙТ. Результат РЙТ функциональной автономии щитовидной железы - развитие стойкого эутиреоза или гипотиреоза.

МЕРЫ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Радиойодтерапия относится к потенциально опасным для пациентов и окружающих технологиям и проводится только в условиях специализированных отделений ядерной медицины.

Радиационная безопасность на этапе хранения, приготовления и утилизации РФП обеспечивается наличием специализированных хранилищ, фасовочных комплексов, средств транспортировки нуклидов. Возможность персонализованного назначения РФП (как в жидком виде, так и в виде капсул) обеспечивается лишь при наличии автоматизированных линий фасовки, дозиметрии и изготовления РФП (в России имеются в единичных клиниках).

Особенностью РЙТ является то обстоятельство, что после приема ^{131}I пациент становится источником ионизирующего излучения, что требует использования закрытого режима.

В первые сутки после введения радиойода основной угрозой для окружающих является выведение свободного изотопа с мочой, выдыхаемым воздухом, калом,

потом и слюной преимущественно за счет β-излучения. Эта опасность устраняется наличием специализированных систем вентиляции и канализации, а также запретом на перемещение личных вещей из общих помещений в активную зону и обратно. С этой же целью используют одноразовое белье, включая нательное и одежду, а также индивидуально фасованное горячее питание.

В последующие сутки основным фактором опасности для окружающих становится гамма-излучение от активности, фиксированной в организме пациента. Эти факторы нивелируются защитными свойствами закрытых палат и изоляцией пациентов друг от друга и от окружающих.

Согласно действующим нормативным документам, выписка пациента из специализированного подразделения может быть произведена в тот же день при использовании активности радиоактивного йода менее 400 МБк либо по результатам оценки мощности дозы на расстоянии метра от поверхности тела пациента, которая должна быть менее 20 мкЗв/ч. Последний критерий следует принять основным, поскольку столь невысокие активности оправданны в довольно редких случаях, и, к сожалению, стремление «уложить» пациента в рамки амбулаторной программы приводит либо к нерадикальному лечению в связи с выбором необоснованно низкой активности РФП, либо к игнорированию норм радиационной безопасности.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Критериями эффективности РЙТ узлового токсического зоба служит наступление эутиреоза (нормализация ТТГ, T_4, T_3 свободных), отсутствие клинических признаков тиреотоксикоза и снижение захвата ^{99m}Tc-пертехнетата «горячим» узлом на тиреосцинтиграммах через 2-8 мес после РЙТ.

Критериями эффективности РЙТ при лечении болезни Грейвса служат гипотиреоз, отсутствие симптоматики тиреотоксикоза, а также уменьшение объема щитовидной железы и отсутствие визуализации тиреоидной ткани на сцинтиграммах с ^{99m}Tc-пертехнетатом в сроки от 2 до 8 мес. Концентрация антител к рецепторам ТТГ может оставаться повышенной в течение года после лечения.

Оценку эффективности лечения ^{131}I дифференцированного РЩЖ проводят не реже 1 раза в полгода по следующим критериям:

• концентрации тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину;

• данным УЗИ ложа щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов;

• результатам сцинтиграфии всего тела с ^{123}I (через год после РЙТ);

• данным КТ органов грудной клетки или иной области при наличии в анамнезе отдаленных метастазов дифференцированного РЩЖ.

Клетки дифференцированного РЩЖ характеризуются способностью секрети-ровать тиреоглобулин, что делает его высокоспецифичным маркером опухоли. Тем не менее клиническое значение тиреоглобулин как маркер рецидива опухоли

https://t.me/medicina_free

приобретает только после тотальной тиреоидэктомии и разрушения остаточной ткани щитовидной железы радиоактивным йодом. При этом в оценке рецидива дифференцированного РЩЖ динамика концентрации тиреоглобулина имеет большее значение, нежели его однократное определение. Так, если у пациента осталась нормальная тиреоидная ткань, тиреоглобулин будет определяться, но его уровень будет оставаться постоянным и со временем, на фоне супрессивной гормональной терапии и подавления ТТГ, будет снижаться. Если после полной тирео-идной аблации, на фоне отмены супрессивной гормональной терапии, уровень тиреоглобулина не определяется, последнее свидетельствует о полной ремиссии дифференцированного РЩЖ. На рецидив заболевания указывает рост тиреогло-булина как на фоне супрессивной терапии, так и при отмене последней.

Антитела к тиреоглобулину могут достаточно долго персистировать в кровотоке больного и после проведения РЙТ. Тем не менее после радионуклидного лечения достоверный рост антител к тиреоглобулину, даже без повышения концентрации самого тиреоглобулина, принято рассматривать как маркерный (иначе - биохимический) рецидив заболевания.

Отсутствие очагов гиперфиксации РФП при проведении сцинтиграфии всего тела с ^{123}I также свидетельствует об эффективности РЙТ. Однако, если при этом в гормональном статусе определяется рост тиреоглобулина или антител к тирео-глобулину, ситуацию необходимо расценивать как биохимический рецидив заболевания и ставить вопрос о проведении повторного курса РЙТ.

В процессе лечения часть метастазов дифференцированного РЩЖ может терять свою йодонакопительную функцию и не визуализироваться на сцинтиграммах. В таких случаях для поиска йодонегативных метастазов методом выбора служит ПЭТ всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОЙОДТЕРАПИИ

При лечении тиреотоксикоза путем радиойодаблации щитовидной железы необходима своевременная отмена приема тиреостатиков (обычно за 2 нед до РЙТ), а при лечении дифференцированного РЩЖ - отмена заместительной терапии левотироксином натрия за 4 нед до лечения. Альтернативой является стимуляция захвата радиойода введением рекомбинантного ТТГ.

Кроме того, независимо от нозологической формы перед проведением РЙТ важно жесткое соблюдение диеты с минимальным содержанием йода.

Также на эффективность радиоаблации влияет расчет оптимальной активности ^{131}I. Такой расчет производится с учетом изначального объема щитовидной железы или остаточной ткани последней, стадии заболевания, наличия отдаленного распространения метастатического процесса, соматического статуса пациента.

К факторам, снижающим эффективность лечения радиойодом, следует отнести предшествующую лучевую и химиотерапию, применение глюкокортикоидов в ближайшие дни перед введением РФП.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Единственным абсолютным противопоказанием к проведению РЙТ является беременность. Частота мутаций у детей, рожденных от леченных ^{131}I матерей, составляет 0,005%, что ниже популяционной.

Известно, что риск развития онкологических заболеваний, в том числе РЩЖ, после проведения РЙТ у больных с диффузным токсическим зобом не превышает таковой для остальной популяции. Вероятность развития радиоиндуцированных опухолей становится значимой по достижении кумулятивной активности более 1 кюри, что соответствует 8 и более введениям радиойода в высоких активностях. Это значение нередко смешивают с критериями радиорезистентности РЩЖ (600-700 мКи суммарной активности), которые лишь свидетельствуют о недостаточной эффективности последующего лечения. Достаточно частым осложнением РЙТ является дисфункция слюнных и слезных желез. Было показано, что сиа-лоаденит развивается у 33% пациентов, ксеростомия - у 4,4%, нарушение саливации - у 5,4%, кератоконъюнктивит - у 14% больных. Следует подчеркнуть, что применение мер направленной профилактики позволяет снизить частоту лучевого повреждения слюнных желез в 2-3 раза.

Грозным осложнением РЙТ является развитие синдрома деструкции, который обусловлен поступлением в кровоток избыточного количества гормонов из разрушающейся щитовидной железы. Данное состояние необходимо дифференцировать с ранним рецидивом тиреотоксикоза (см. «Радионуклидная диагностика»).

Основой лечения деструктивного тиреоидита является своевременная противовоспалительная (а не тиреостатическая) терапия, а в наиболее тяжелых случаях - методы экстракорпоральной детоксикации. Профилактикой данного состояния являются тщательный отбор пациентов в состоянии субкомпенсированного гипер-тиреоза и оценка резидуального объема щитовидной железы при назначении терапевтической активности.

В настоящее время остается дискутабельным вопрос о влиянии РЙТ на течение ЭОП. По данным различных исследований, ухудшение течения ЭОП после РЙТ болезни Грейвса регистрируется у 4-33% пациентов. Следует подчеркнуть, что минимальная частота подобных осложнений регистрируется в центрах, практикующих тщательную коррекцию активности офтальмопатии до введения радиойода с активной офтальмопротекцией начиная со вторых суток пребывания на закрытом режиме.

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Терапия радиоактивным йодом может осуществляться исключительно в специализированных подразделениях медицинских учреждений, имеющих соответствующий уровень радиационной защиты и систем безопасности. После получения высокой активности ^{131}I пациенты переходят на «закрытый» стационарный режим. Ежедневно осуществляется радиометрический мониторинг пациентов. Согласно действующим в РФ нормам радиационной безопасности, выписка пациента с «закрытого» палатного режима может быть осуществлена при снижении мощности эквивалентной дозы облучения, измеренной на расстоянии 1 м от поверхности тела пациента, <20 мкЗв/ч. При снижении мощности дозы менее 20 мкЗв/ч пациент может быть выписан из стационара после инструктажа и получения информационных материалов, направленных на минимизацию риска облучения окружающих, особенно беременных и детей.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Тиреостатические препараты являются первичным звеном в лечении болезни Грейвса. Чаще всего применяют тиамазол или пропилтиоурацил. При этом есть данные о том, что для достижения эутиреоидного состояния необходимо назначать минимальные дозы тиреостатиков, так как высокие дозы препаратов не снижают частоту рецидивов, а лишь повышают частоту побочных реакций, таких как агранулоцитоз, аллергические реакции и др. Главным недостатком такой консервативной терапии служит высокая частота рецидивов после прекращения лечения - до 60-70%.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Хирургическое лечение диффузного токсического зоба показано при больших размерах щитовидной железы, наличии симптомов сдавления органов шеи и средостения, а также при ЭОП тяжелого течения. Возможными осложнениями хирургического лечения являются гипопаратиреоз и парез возвратного гортанного нерва, часто приводящий к необратимому снижению фонации.

Дистанционная лучевая терапия в настоящее время может быть использована только при радиойодрезистентном РЩЖ или отсутствии накопления ^{131}I в опухолевой ткани и метастазах.

Химиотерапия дифференцированного РЩЖ в настоящее время признана нецелесообразной. Более того, неоправданное назначение химио- и лучевого лечения является причиной развития радиойодрезистентности даже у больных с исходно сохранной функцией натрий-йодидного симпортера.

При лечении метастазов дифференцированного РЩЖ, резистентных к радиоактивному йоду, целесообразно назначение **мультикиназных ингибиторов**, доказавших свою эффективность и безопасность в рандомизированных клинических исследованиях. В настоящее время пока единственным препаратом, зарегистрированным в РФ, с соответствующими показаниями является сорафениб (нексавар*).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ионизирующее излучение. Радиационная безопасность. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радиону-клидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов. МУ 2.6.1.1892-04. - М.: Минздравсоцразвития России, 2004.

2. Рак щитовидной железы: Современные подходы к диагностике и лечению / Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 448 с.

3. Северская Н.В., Чеботарева И.В., Румянцев П.О. и др. Клиническое значение повышения антител к тиреоглобулину у больных дифференцированным раком щитовидной железы после тиреодэктомии и радиойодтерапии // Клиническая и эндокринная тиреоиодология. - 2013. - Т. 9. - № 3. - С. 35-44.

4. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А. и др. Гибридное исследование всего тела (ОФЭКТ-КТ) после радиойодтерапии, влияние на дальнейшую тактику лечения // Вестник РНЦРР МЗ РФ. - 2013. - № 13. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/ galushko1_v13.htm.

5. Фадеев В.В., Дроздовский Б.Я., Гусева Т.Н. и др. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным ^{131}I // Проблемы эндокринологии. - 2005. - Т. 51. - № 1. - С. 3-10.

6. Чабань Ю.М., Румянцев П.О., Тимохина О.В. и др. Экспериментальное обоснование дозиметрического планирования радиойодтерапии рака щитовидной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2007. - № 2. - С. 43-54.

7. Шеремета М.С., Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Гарбузов П.И. Анализ клинического течения эндокринной офтальмопатии в зависимости от исходов радиойодтерапии // Проблемы эндокринологии. - 2011. - № 3. - С. 17-20.

8. Alexander E., Larsen P. High dose ^{131}I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol. 87. - P. 1073- 1077.

9. Berg G., Lindstedt G., Suurkula M., Jansson S. Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid-stimulating hormone // J. Endocrinol. Invest. - 2002. - Vol. 25. - P. 44-52.

10. Bonnema S., Bartalena L., Toft A., Hegedus L. Controversies in radioiodine therapy: relation to opthalmopathy, the poaaible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goiters // Eur.J. Endocrinol. - 2002. - Vol. 147. - P. 1-11.

11. Franklyn J., Sheppard M., Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism // JAMA. - 2005. - Vol. 294. - P. 71-80.

12. Haugen B., Ridgway E., McLaughlin B. et al. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin // Thyroid. - 2002. - Vol. 12. - P. 37-43.

13. Meller J., Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound // Eur.J. Nucl. Med. and Mol. Imag. - 2002. - Vol. 29. - P. 425-428.

14. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R, Smit J.W., Wiersinga W. and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // Eur.J. Endocrin. - 2006. - Vol. 154. - P. 787-803.

15. Weetman A.P. Graves' disease // NEJM. - 2000. - Vol. 343. - P. 1236-1248.

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА

Трунин Ю.Ю.

СИНОНИМЫ

Конвенциональная лучевая терапия, стереотаксическая радиохирургия, стерео-таксическая радиотерапия, брахитерапия, протонное облучение.

ПОКАЗАНИЯ К ЛУЧЕВОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Лучевые методы лечения аденом гипофиза применяются при невозможности хирургического лечения, при неполном удалении опухоли и/или отсутствии ремиссии заболевания, а также при возникновении рецидива заболевания/опухоли.

ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В мировой практике на сегодняшний день стандартом лучевого лечения пациентов с АГ являются современные методы стереотаксической лучевой терапии и радиохирургии. Согласно определению Radiation Therapy Oncology Group, стереотаксическая радиохирургия - это подведение значительной дозы ионизирующего излучения к относительно небольшому объему патологической ткани за один сеанс без трепанации черепа с применением стереотаксической техники. Если лечение осуществляется за несколько сеансов, то речь идет о стереотакси-ческой радиотерапии. Стереотаксическое облучение использует принципы сте-реотаксиса, трехмерной локализации объемной мишени, совмещая ее с системой координат стереотаксического аппарата и планирующей системы. Высокая разрешающая способность современных методов диагностики, использование систем 3D-планирования, применение методик изменения интенсивности модуляции излучения и контроля положения пациента во время лечения *(image-guide)* позволили сделать данное лечение максимально эффективным и безопасным в сравнении с обычной конвенциональной лучевой терапией [4, 12]. Стереотаксические методы облучения являются методами выбора (терапия первой линии) при лечении пациентов с инфильтративно растущими аденомами, которые распространяются на структуры хиазмально-селлярной области и основания черепа: зрительные пути, кавернозные синусы, сосуды велизиева круга и пр. Показатели контроля роста опухоли после облучения сопоставимы с результатами тотального хирургического удаления: показатель десятилетней безрецидивной выживаемости более 90%. Клинико-лабораторная ремиссия заболевания у пациентов с гормонально-активными опухолями, по данным большинства авторов, достижима в 10-90% случаев и зависит от типа секретирующего гормона, размеров опухоли и ее распространенности, использованной методики лучевого воздействия и дозы облучения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЛУЧЕВОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Тяжелое состояние больного по основному или сопутствующим заболеваниям (по шкале Карновского ≤50), наличие признаков внутричерепной гипертензии, прогрессирующие зрительные нарушения, психические нарушения.

МЕТОДИКА ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Стереотаксическое облучение проводится на современных линейных ускорителях и гамма-аппаратах, обладающих соответствующими системами фиксации пациента, 3D-планирования, нейронавигации, позволяющих проводить максимально точное (погрешность <1 мм) и безопасное облучение (рис. 6.1, см. цв. вклейку).

Лечение делится на следующие этапы.

- **Иммобилизация пациента** производится с помощью стереотаксической рамы или индивидуальной масочной фиксации (рис. 6.2, см. цв. вклейку). Это необходимо для точного позиционирования и снижения погрешности при проведении облучения.

- **Сканирование.** После изготовления системы иммобилизации осуществляется сканирование больного на спиральном компьютерном и магнитно-резонансном томографах с обязательным внутривенным введением контрастного вещества (рис. 6.3, см. цв. вклейку).

- **Планирование облучения** осуществляется в системах планирования с возможностью 3D-моделирования и Image Fusion (совмещение изображений различных модальностей) для максимально точного определения границ опухоли и нормальных анатомических структур. Создание плана облучения - наиболее трудоемкий и ответственный этап в лечении пациентов, во время которого определяется доза облучения, формируются объемы облучения (GTV, CTV, PTV), выбирается методика подведения дозы, оценивается «дозное распределение» с вычислением индексов конформности и селективности, рассчитываются потенциальная эффективность и риски с учетом гистограмм «доза - объем» (рис. 6.4, см. цв. вклейку).

- **Лечение пациента.** После иммобилизации пациента с помощью фиксирующего устройства проводится его центрация, т.е. совмещение системы координат планирующей системы с системой координат лечебного аппарата. Затем запускается программа лечения. Во время лечения осуществляется контроль за положением пациента (image-guidetechnology). Продолжительность облучения - от 10 мин до 2 ч (рис. 6.5, см. цв. вклейку). После завершения облучения с больного снимается фиксирующее устройство.

ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫМИ АДЕНОМАМИ

ГИПОФИЗА

Целью стереотаксического облучения пациентов с гормонально-неактивными аденомами является контроль опухолевого роста. Лучевое лечение применяется при неполном удалении опухоли, при возникновении рецидива, а также в качестве первичного метода лечения при нецелесообразности хирургического удаления - при больших и гигантских распространенных инфильтративно растущих аденомах гипофиза и при небольших опухолях кавернозного синуса. У пациентов со зрительными нарушениями при наличии клинических проявлений масс-эффекта хирургическая декомпрессия или шунтирующая операция с последующим облучением дает наилучшие результаты с точки зрения функционального исхода.

Стереотаксическая радиохирургия применяется при небольшом размере опухоли (до 3 см) и при наличии 2-3 мм от границ опухоли до зрительных путей. Средняя доза, подводимая на опухоль, составляет от 14 до 18,5 Гр.

При опухолях более 3 см применяется стереотаксическая радиотерапия в стандартном режиме фракционирования с разовой очаговой дозой 1,8 Гр, суммарной очаговой дозой 50,4-54 Гр или гипофракционирование с разовой очаговой дозой 5-8 Гр, суммарной очаговой дозой 21-30 Гр.

Показатели локального контроля роста опухоли 92-100%. Более чем в 50% случаев происходит уменьшение объема опухоли после облучения.

ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫМИ АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА

Целью стереотаксического облучения пациентов с гормонально-активными аденомами является контроль опухолевого роста и снижение/нормализация повы-

шенного уровня имеющихся гормонов, т.е. достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Лучевое лечение пациентов с пролактиномами. Лучевое лечение пациентов с пролактиномами является терапией третьей линии и применяется при неэффективности консервативного лечения у первичных и рецидивирующих больных, невозможности удаления опухоли и при возникновении рецидива. Применение лучевой терапии (конвенциональной или стереотаксической

https://t.me/medicina_free

радиотерапии) в стандартном режиме фракционирования (разовая очаговая доза 1,8 Гр, суммарная очаговая доза 50-56 Гр) приводит к снижению уровня пролактина в 50% случаев при сроках наблюдения за пациентами 8-10 лет. Радиохирургическое лечение позволяет добиться ремиссии заболевания в 40-60% случаев. Необходимо подведение относительно высокой дозы облучения - более 22-24 Гр. Применение агонистов дофамина до и во время проведения облучения снижает эффективность лучевого лечения: не менее чем за 2 мес до предстоящего курса лучевой терапии/ радиохирургии агонисты дофамина должны быть отменены.

Лучевое лечение пациентов с акромегалией. Стереотаксическая радиотерапия и стереотаксическая радиохирургия применяются, как правило, как терапия второй линии, после неполного удаления опухоли. Клинико-лабораторная ремиссия заболевания наступает через 3-10 лет после облучения у 50-60% пациентов. Для более быстрого наступления ремиссии при проведении стереотаксической радиотерапии и стереотаксической радиохирургии в стандартном режиме фракционирования рекомендуется применение высоких доз: 54 и 24 Гр соответственно и более. Отмечено, что скорость наступления ремиссии заболевания после радиохирургического лечения достоверно выше, чем после радиотерапии. Ограничение по размерам опухоли и близость зрительных путей не позволяют использовать стереотаксическую радиохирургию у всех пациентов с акромегалией. Применение аналогов соматостатина после радиохирургии позволяет быстрее добиться снижения уровня ИФР-1, однако ряд исследователей не рекомендуют использовать ЛС за 6-8 нед как до, так и после лучевого воздействия.

Лучевое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. Лучевое лечение (стереотаксическая радиотерапия и стереотаксическая радиохирургия) применяется у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга при отсутствии ремиссии заболевания после операции либо как первичное лечение у неоперированных пациентов. В ряде случаев радиохирургия может быть проведенаа в качестве первичного лечения у пациентов детского возраста, учитывая, что результаты лечения сопоставимы с хирургическим удалением. Клинико-лабораторная ремиссия заболевания у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, по данным литературы, наблюдается в 10-100% случаев, в среднем в 51,1% [4]. Среднее время до достижения ремиссии при использовании стереотаксической техники 12 мес [12]. Учитывая высокие риски сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с активной болезнью Иценко-Кушинга, для увеличения скорости достижения ремиссии заболевания в литературе имеется тенденция к увеличению дозы при радиохирургии (30 Гр и более) и радиотерапии (более 54 Гр). По данным ряда авторов, использование более высоких доз способствовало достижению ремиссии заболевания в течение 1 года после лечения у 50% больных без существенного увеличения риска развития осложнений.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

• **Объем облучения:** чем больше объем облучения, тем ниже эффективность и время достижения ремиссии заболевания.

• **Гормональная активность опухоли:** у пациентов с болезнью Иценко- Кушинга скорость достижения ремиссии выше, чем у пациентов с акромегалией.

• **Использованная методика облучения:** применение радиохирургического лечения способствует увеличению скорости достижения клинико-лабораторной ремиссии в сравнении со стандартным фракционированным облучением.

• **Доза облучения:** увеличение дозы при стереотаксической радиохирургии и стереотаксической радиотерапии способствует увеличению скорости достижения ремиссии заболевания.

• **Лекарственная терапия:** у пациентов с пролактиномами и акромегалией применение агонистов дофамина и аналогов соматостатина в течение 2 мес до и после облучения приводит к снижению эффективности лучевого лечения.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Наиболее частое осложнение лучевой терапии - развитие гипопитуитаризма, которое, по данным разных авторов, возникает у 30-90% пациентов через 10 лет после проведенного лечения. Последние работы показывают, что при планировании стереотаксического облучения хорошая визуализация гипофиза и стебля гипофиза позволяет существенно снизить риск данного осложнения. При оценке результатов радиохирургического лечения у 60 больных с визуализированным на МРТ гипофизе оказалось, что при дозах на гипофиз до 7,5 Гр, от 7,6 до 13,2 Гр и от 13,3 до 19,1 Гр частота развития гипопитуитаризма составляет 0, 29 и 39% соответственно. И только при дозах на гипофиз более 19,1 Гр частота развития гипопитуитаризма составила 83%.

Риск развития оптической нейропатии, по мнению ряда авторов, достоверно выше у пациентов после стандартной лучевой терапии и составляет от 1-3%, а риск лучевого некроза височных долей - 0-2%. Обзор 34 исследований по радиохирургическому лечению аденом гипофиза показал, что применение современных методов лучевого воздействия позволяет снизить риск развития оптической нейропатии, лучевого некроза и нейропатии глазодвигательных нервов до 1% и ниже.

Риск развития радио-индуцированных опухолей (менингиом, глиом, сарком и пр.) составляет 2% через 20 лет после применения обычной дистанционной гамма-терапии. Одно из самых крупных исследований на 5000 больных, прошедших радиохирургическое лечение, показало, что после 10 лет наблюдения за больными риск развития новой опухоли не выше, чем в целом в популяции.

Таким образом, современные методы стереотаксической лучевой терапии и радиохирургии на сегодняшний день являются наиболее безопасными и эффективными методами лучевого воздействия при лечении пациентов с аденомами гипофиза.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Хирургическое удаление аденом гипофиза и лекарственная терапия могут быть альтернативой проведению стереотаксического облучения. У многих пациентов с аденомами гипофиза лучевое лечение является единственно возможным методом эффективного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трунин Ю.Ю. Стереотаксическая лучевая терапия и радиохирургия. Эпендимомы головного мозга у детей (результаты лечения и факторы, влияющие на прогноз): Дис. ... канд. мед. наук. - 2007. - С. 63-84.

2. Barrande G., Pittino-Lungo M., Coste J. et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly. Long-term results in 128 patients followed in a single center // J Clin Endocrinol Metab. - 2000. - Vol. 85. - P. 3779-3785.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

3. Becker G., Kocher M., Kortmann R.D. et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenomas // Strahlenther Onkol. - 2002. - Vol. 178. -

P. 173-186.

4. Ding D., Starke R., Sheehan J. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy // J. Neurooncol. - 2014. - Vol. 117. -

P. 445-457.

5. Jagannathan J., Sheehan J.P., Pouratian N. et al. Gamma Knife surgery for Cushing?s disease // J. Neurosurg. - 2007. - Vol. 106 (6). - P. 980-987.

6. Laws E.R., Sheehan J.P., Sheehan J.M. et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. A review of the literature // J. Neurooncol. - 2004. - Vol. 69. - P. 257-272.

7. Leenstra J., Shota T., Kline R. Factors associated with endocrine deficit after SRS of pituitary adenomas // J. Neurosurgery. - 2010. - Vol. 1. - P. 27-30.

8. Losa M., Valle M., Mortini P. et al. Gamma knife surgery for treatment of residual nonfunctioning pituitary adenomas after surgical debulking // J. Neurosurg. - 2004. - Vol. 100 (3). - P. 438-444.

9. Pan L., Zhang N., Wang E.M. et al. Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas // J. Neurosurg. - 2000. - Vol. 93 (Suppl. 3). - P. 10-13.

10. Pouratian N., Sheehan J., Jagannathan J. et al. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas // Neurosurgery. - 2006. - Vol. 59. - P. 255-

266.

11. Rowe J., Grainger A., Walton L. et al. Risk for malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery // Neurosurgery. - 2007. - Vol. 60. - P. 60-66.

12. Suh J., Chao S., Weil R. Pituitary tumors. Clinical Radiation Oncology / 3rd Edition by

Leonard L. Gunderson MD, MS, FASTRO and Joel E. Tepper, MD. - 2010. - P. 493-509.

Глава 7. Хирургические методы лечения

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ванушко В.Э.

Тиреоидэктомия

СИНОНИМЫ

Тотальная тиреоидэктомия, экстирпация щитовидной железы, струмэктомия.

ОБОСНОВАНИЕ

Тиреоидэктомию в комплексе с терапией радиоактивным йодом проводят при РЩЖ. В дальнейшем оценивают уровень тиреоглобу-лина крови пациента, данные сцинтиграфии всего тела.

При диффузном токсическом зобе цель тиреоидэктомии - полное удаление органа-мишени аутоиммунной агрессии.

При узловом коллоидном зобе необходимость струмэктомии обусловлена морфологическими изменениями в щитовидной железе. Помимо доминирующих узлов, в перинодулярной тиреоидной ткани имеются так называемые зобные изменения - источник рецидива после органосохраняющих операций.

При хроническом АИТ изменена вся щитовидная железа, что также требует выполнения тотальной тиреоидэктомии, если принимать решение об оперативном вмешательстве.

ЦЕЛЬ

При РЩЖ тиреоидэктомия позволяет свести к минимуму вероятность рецидива и снизить летальность в группе пациентов высокого риска.

При диффузном токсическом зобе тиреоидэктомия - самый быстрый способ избавления от тиреотоксикоза.

При узловом коллоидном зобе тиреоидэктомия позволяет ликвидировать его основные клинические проявления, снижающие качество жизни пациентов.

При хроническом АИТ струмэктомия устраняет симптомы компрессии близлежащих органов (в настоящее время такие ситуации крайне редки).

ПОКАЗАНИЯ

• РЩЖ.

• Узловой коллоидный зоб (признаки компрессии соседних органов, развитие функциональной автономии, тиреотоксикоз, косметический дефект).

• Диффузный токсический зоб при отсутствии иммунологической ремиссии в течение 1,5-2 лет.

• Хронический АИТ с признаками компрессии соседних органов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Высокий риск оперативного вмешательства по сопутствующим заболеваниям.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ПОДГОТОВКА

Необходимо компенсировать тиреотоксикоз, уменьшить выраженность его клинических проявлений (при диффузном токсическом зобе и функциональной автономии), стратифицировать риск оперативного вмешательства по сопутствующим заболеваниям, провести лечебные и профилактические мероприятия, максимально его снижающие.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Операцию выполняют из доступа по Кохеру - воротникообразного разреза на передней поверхности шеи на 2 см выше яремной вырезки. После рассечения кожи, жировой клетчатки и подкожной мышцы шеи (обычно без перевязки подкожных вен) разводят претиреоидные мышцы по средней линии, обнажают щитовидную железу. Удаление доли начинают с мобилизации верхнего полюса, выделения на протяжении и перевязки верхней щитовидной артерии. При этом выделяют верхнюю ОЩЖ, а сосуд перевязывают максимально близко к полюсу для предотвращения повреждения верхнего гортанного нерва. Следующим этапом мобилизуют нижний полюс доли начиная с выделения нижней ОЩЖ и возвратного гортанного нерва. Производят перевязку нижней щитовидной артерии. Долю удаляют в направлении от латерального края к перешейку под контролем возвратного гортанного нерва до места его впадения в гортань. Аналогичным образом удаляют вторую долю. После удаления щитовидной железы и гемостаза операционную рану ушивают послойно с оставлением дренажей или резиновых выпускников.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Специфические осложнения тиреоидэктомии - повреждение возвратных гортанных нервов, сопровождающееся параличом голосовых складок, гипопаратиреоз.

Риск повреждения возвратных гортанных нервов существует при любой операции на щитовидной железе. Особенно он высок при удалении жировой клетчатки с лимфатическими узлами шеи VI группы или при экстратиреоидальном распространении опухоли. Постоянный паралич голосовых складок в специализированных стационарах развивается в среднем у 2-4% больных. Транзиторная дисфония - у 4-6%, но самостоятельно регрессирует у большинства пациентов в течение 1-6 мес после операции.

Гипокальциемия развивается приблизительно у трети больных после тиреоид-эктомии, но сохраняется более 3 мес менее чем у 2% пациентов. Через год после операции это число сокращается в 10 раз.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

При РЩЖ и хроническом АИТ - нет.

При диффузном токсическом зобе - терапия радиоактивным йодом.

При узловом коллоидном зобе - малоинвазивные методы лечения, терапия радиоактивным йодом при функциональной автономии и компрессионном синдроме.

Гемитиреоидэктомия

СИНОНИМЫ

Экстирпация доли щитовидной железы, удаление доли щитовидной железы с перешейком.

ОБОСНОВАНИЕ

Операция при неопределенном заключении цитологического исследования («фолликулярная неоплазия») - не только лечебная, но и диагностическая процедура.

ЦЕЛЬ

Установление диагноза на основании срочного интраоперационного гистологического исследования для выбора адекватного объема оперативного лечения. При выявлении злокачественной опухоли щитовидной железы производят тотальную тиреоидэктомию. При доброкачественной - операцию заканчивают. Учитывая высокую частоту ложноотрицательных заключений срочного гистологического исследования в отношении РЩЖ (40-50%), такой объем операции позволяет избежать повторного вмешательства на оперированной стороне при получении положительного заключения в отношении РЩЖ окончательного гистологического исследования и тем самым снизить частоту операционных осложнений.

ПОКАЗАНИЯ

Неопределенные заключения цитологического исследования пунктатов щитовидной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Высокий риск операции по сопутствующим заболеваниям.

ПОДГОТОВКА

Аналогична подготовке к тиреоидэктомии.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Соответствует одному из этапов тиреоидэктомии.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Специфические осложнения гемитиреоидэктомии - повреждение возвратных гортанных нервов. Гипопаратиреоз после удаления одной доли щитовидной железы практически не развивается.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

1. American association of clinical endocrinologists and associazione medici endocrinology. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // Endocrine Practice. - 2006. - Vol. 12. - N 1. - P. 63-102.

2. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // European J. Endocrinology. - 2006. - Vol. 154. - P. 787-803.

3. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (The American Thyroid Association Guidelines Taskforce) // Thyroid. - 2006. -

Vol. 16. - N 2. - P. 1-33.

4. Mazzaferri E.L., Harmer C., Mallick U.K. et al. Practical Management of Thyroid Cancer. Springer-Verlag London Limited, 2006. - P. 445.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Ким И.В.

НАЗВАНИЕ

Паратиреоидэктомия (селективная паратиреоидэктомия) - удаление аденомы ОЩЖ; тотальная паратиреоидэктомия - удаление всех ОЩЖ; субтотальная пара-тиреоидэктомия - удаление трех ОЩЖ или трех с резекцией одной.

СИНОНИМЫ

Паратиреоидэктомия, удаление аденомы ОЩЖ, парааденомэктомия.

ОБОСНОВАНИЕ

Удаление аденомы ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе является самым эффективным способом лечения, позволяющим в короткие сроки избавить пациента от заболевания.

При вторичном гиперпаратиреозе хирургическое лечение не устраняет причины болезни, однако позволяет ликвидировать и/или контролировать развитие клинических проявлений гиперпаратиреоза, тем самым улучшая качество жизни пациентов. Хирургическое лечение третичного гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почек позволяет в короткие сроки ликвидировать нарушения фосфорно-кальциевого обмена, обусловленные автономной гиперпродукцией ПТГ.

При раке ОЩЖ оперативное лечение является единственным на сегодняшний день эффективным лечением. Химио- и лучевая терапия рака ОЩЖ малоэффективны.

ЦЕЛЬ

При первичном гиперпаратиреозе цель оперативного лечения - удаление опухоли ОЩЖ с нормализацией фосфорно-кальциевого обмена, обусловленного гиперпродукцией ПТГ.

Цели хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза:

• достижение оптимального уровня ПТГ в зависимости от стадии ХПН (на додиализных стадиях уровень ПТГ может вдвое превышать норму, при проведении гемодиализа или перитонеального диализа оптимальный уровень ПТГ составляет 60-180 пг/мл);

• нормализация уровней кальция и фосфора в плазме крови до уровня, когда произведение их концентраций лежит в пределах 4-5;

• ликвидация/снижение клинических проявлений гиперпаратиреоза (зуд, костные боли, мышечная слабость);

• стабилизация МПК по данным рентгенденситометрии, предотвращение патологических переломов костей.

При третичном гиперпаратиреозе целью хирургического лечения является удаление одной или нескольких измененных ОЩЖ с автономной гиперпродукцией

ПТГ.

При раке ОЩЖ цель оперативного лечения - достижение полного выздоровления за счет проведения адекватного объема хирургического вмешательства

при своевременном его выполнении. В случае невозможности радикального хирургического лечения удаление основного массива опухоли позволяет предотвратить развитие гиперкальцемического криза.

ПОКАЗАНИЯ

При первичном гиперпаратиреозе хирургическое лечение показано во всех случаях манифестного проявления заболевания. В основном паратиреоидэктомия является плановым оперативным вмешательством. Исключение составляют пациенты, у которых течение заболевания проявляется гиперкальцемическим кризом. Оперативное лечение таких больных проводится в срочном порядке, после короткой предоперационной подготовки.

При выявлении первичного гиперпаратиреоза во время беременности оперативное лечение проводят во II триместре.

В случае бессимптомного или малосимптомного течения заболевания и наличия аденомы ОЩЖ оперативное лечение показано, когда имеется:

• повышение уровня кальция в крови на 0,25 ммоль/л и более верхней границы нормы;

• снижение СКФ менее 60 мл/мин;

• кальциурия суточной мочи более 10 ммоль/сут;

• нефролитиаз и/или нефрокальциноз, диагностируемый при рентгенографии,

УЗИ или КТ;

• прогрессирующий остеопороз (T_{score} <-2,5);

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• перелом позвонков, диагностируемый при рентгенографии, КТ, МРТ или рентгенденситометрии;

• возраст менее 50 лет;

• невозможность дальнейшего динамического наблюдения.

При вторичном гиперпаратиреозе показания к оперативному лечению возникают в случаях выраженного прогрессивного течения заболевания и бесперспективности или малой эффективности консервативной терапии. Выявление только гиперплазированных ОЩЖ при умеренно повышенной концентрации ПТГ, которую можно регулировать консервативной терапией, не является показанием к паратиреоидэктомии. Показаниями к хирургическому лечению вторичного гиперпаратиреоза с гиперплазией ОЩЖ является:

• постоянно повышенная (неуправляемая) концентрация кальция в крови;

• рост величины произведения концентраций кальция и фосфора в крови (до 6,0-6,9 ммоль/л или выше) в сочетании с прогрессирующей кальци-фикацией мягких тканей, несмотря на жесткое ограничение потребления фосфатов;

• прогрессирующее поражение скелета, обусловленное гиперпаратиреозом;

• постоянный, мучительный, не поддающийся обычным методам лечения кожный зуд;

• кальцифилаксия.

Показания к оперативному лечению третичного гиперпаратиреоза возникают при сохранении или возникновении нарушений фосфорно-кальциевого обмена у пациентов после трансплантации почек, обусловленных бесконтрольной выработкой ПТГ одной или несколькими измененными ОЩЖ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний может быть противопоказанием к хирургическому лечению гиперпаратиреоза. В этом случае показана консервативная терапия с целью снижения выраженности поражений органов-мишеней и профилактики гиперкальцемического криза.

ПОДГОТОВКА

Во всех случаях планового оперативного вмешательства основой предоперационной подготовки является стратификация рисков по сопутствующим заболеваниям и проведение лечебных мероприятий для их возможного снижения.

При гиперкальцемическом кризе проводится короткая предоперационная подготовка с целью коррекции гиповолемии, восстановления СКФ и нормализации диуреза. Данная подготовка, как правило, проводится в условиях реанимационного отделения.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Оперативное вмешательство при первичном гиперпаратиреозе, обусловленном аденомой ОЩЖ, в большинстве случаев проводят под эндотрахеальным наркозом. При типичной ситуации выполняют воротниковый разрез на передней поверхности шеи по Кохеру. Послойно рассекают кожу, подкожно-жировую клетчатку, подкожную мышцу шеи, разделяют и разводят претиреоидные мышцы, обнажают щитовидную железу. Дальнейшие действия имеют строгую последовательность и заключаются в:

• мобилизации доли щитовидной железы;

• выделении аденомы ОЩЖ из окружающих тканей;

• удалении парааденомы.

Очень важным техническим моментом является выделение парааденомы без повреждения собственной капсулы, так как высока вероятность паратиро-матоза - рецидива гиперпаратиреоза из ткани аденомы ОЩЖ при нарушении целостности ее капсулы и попадания в операционную рану.

Адекватность оперативного вмешательства контролируют исследованием интактного ПТГ через 15 мин после удаления парааденомы. При снижении уровня интактного ПТГ на 50% от исходного (в том числе при малосимптомных формах ПГПТ) хирургическое вмешательство считается успешным. В сомнительных случаях проводят срочное гистологическое исследование. При отсутствии снижения уровня ПТГ проводят ревизию зон типичного расположения других ОЩЖ.

Если опухоль ОЩЖ не удается обнаружить, а также с целью минимизации операционной травмы при рецидивирующих операциях, прибегают к помощи интраоперационного УЗИ, которому доступны так называемые мертвые зоны - трахеопищеводная борозда, загрудинное пространство.

В 6-10% случаев встречается атипичное расположение ОЩЖ. Они могут локализоваться за грудиной в переднем и заднем средостении, в зоне бифуркации трахеи, латеральнее сонных артерий или в области подъязычной кости. С помощью различных методов топической диагностики (КТ, сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная КТ) определяют оптимальный операционный доступ и объем вмешательства.

Алгоритм выбора объема оперативного вмешательства зависит от заболевания, протекающего в рамках ПГПТ. При спорадическом поражении одной ОЩЖ (85% всех случаев ПГПТ) выполняют селективную паратиреоидэктомию. В случае наличия нескольких аденом ОЩЖ удаляются все пораженные ОЩЖ. При отсутствии снижения интактного ПТГ после удаления парааденом выполняется ревизия остальных ОЩЖ.

При синдромах МЭН 1-го и 2-го типа возможны два тактических варианта:

• субтотальная паратиреоидэктомия - удаление трех или трех с резекцией четвертой (наименее измененной и наиболее доступной) ОЩЖ;

• тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией ткани наименее измененной ОЩЖ в мышцу предплечья (чаще *m. brachioradialis*).

Важной особенностью хирургического лечения при МЭН-синдромах является такой выбор объема оперативного вмешательства, чтобы пациент оставался в эупаратиреозе.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

При раке ОЩЖ оперативная тактика весьма агрессивна и обусловлена необходимостью максимальной радикальности хирургического вмешательства. Важной задачей является заподозрить рак ОЩЖ на дооперационном этапе по выраженному клиническому проявлению заболевания в отношении поражения органов-мишеней, значительному повышению ПТГ и кальция (вплоть до развития гиперкальцемического криза), наличию одностороннего пареза и метастазов. Интраоперационно можно заподозрить рак ОЩЖ по наличию плотной сероватой капсулы, интимно спаянной с долей щитовидной железы и окружающими тканями, дольчатого строения опухоли и метастазам. Объем оперативного вмешательства при раке ОЩЖ включает удаление единым блоком следующих структур:

• опухоли ОЩЖ;

• прилежащей доли щитовидной железы;

• паратрахеальной клетчатки с лимфатическими узлами со стороны поражения;

• претрахеальных мышц, с которыми граничит опухоль;

• резекции возвратно-гортанного нерва в случае его прорастания.

Важной особенностью оперативной техники при раке является профилактика травматизации капсулы опухоли и обсеменения раны, так как это является основной причиной местного метастазирования. Если при плановом гистологическом исследовании верифицирован рак и выполнено неадекватное оперативное вмешательство, рекомендована повторная операция - гемитиреоидэктомия и удаление прилегающей клетчатки и лимфатических узлов с пораженной стороны.

При вторичном гиперпаратиреозе объем оперативного вмешательства обусловлен поражением всех ОЩЖ. При этом возможны следующие варианты:

• субтотальная паратиреоидэктомия - удаление трех с резекцией четвертой (наименее измененной и наиболее доступной) ОЩЖ;

• тотальная паратиреоидэктомия;

• тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией ткани наименее измененной ОЩЖ в мышцу предплечья (не на стороне артериовенозной фистулы).

При субтотальной или тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией проводят срочное гистологическое исследование удаленных ОЩЖ в связи с необходимостью криоконсервации микроскопически наименее измененных из них.

В случае третичного гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почек объем оперативного вмешательства заключается в удалении патологически измененных (одной или нескольких) ОЩЖ с автономной гиперпродукцией ПТГ.

В настоящее время паратиреоидэктомии зачастую проводят при видеоассисти-рованных и эндоскопических оперативных доступах. Преимущества данных оперативных вмешательств - меньший травматизм и лучший косметический эффект. Однако важным в использовании таких минимизирующих операций является точность топической диагностики на дооперационном этапе.

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

После успешного хирургического вмешательства большинство клинических проявлений и лабораторных изменений, характерных для ПГПТ, быстро подвергается обратному развитию. Концентрация кальция в крови возвращается к норме в течение нескольких часов (максимум нескольких дней) после операции. В большинстве случаев после адекватного оперативного вмешательства отмечается развитие гипокальцемии, которая может сохраняться на протяжении 6-12 мес после

операции, в связи с чем обязательным является применение в послеоперационном периоде препаратов кальция и активных метаболитов витамина D. Выраженность проявлений гипокальцемии зависит от тяжести течения заболевания. При бессимптомном и малосимптомном его течении ПГПТ клинических проявлений гипокальцемии, как правило, не отмечают.

Гипофосфатемия и высокая активность ЩФ нормализуются в течение 6-8 мес. У 90% пациентов, имевших нефролитиаз, камнеобразование прекращается. Значительное улучшение наблюдается со стороны костной системы. В течение года после ликвидации ПГПТ значительно увеличивается МПК (на 14-25%), у трети больных эти показатели нормализуются, а у остальных пациентов остеопо-роз переходит в остеопению. Трудоспособность восстанавливается, если до лечения не было выраженных деформаций скелета или тяжелого поражения почек, приведшего к ХПН.

Прогноз при вторичном гиперпаратиреозе зависит от течения, длительности и адекватности терапии основного заболевания. Бóльшая часть пациентов с ХПН к моменту установки диагноза имеет инвалидность первой или второй группы. Однако своевременно начатое и адекватное лечение вторичного гиперпаратиреоза с хорошо организованным мониторингом позволяет улучшить качество жизни пациентов и предотвратить развитие деформаций и переломов костей.

Прогноз после паратиреоидэктомии при вторичном гиперпаратиреозе благоприятный: исчезают боли в костях и кожный зуд, улучшается трофика кожи в местах ишемических некрозов вследствие кальцифилаксии.

Частота рецидивов вторичного гиперпаратиреоза после паратиреоидэктомии составляет 15-40%, так как операция не устраняет основную причину заболевания, и при оставлении даже небольшого объема паратиреоидной ткани развивается ее гиперплазия.

При изучении отдаленных результатов хирургического лечения больных раком ОЩЖ установлено, что треть пациентов излечиваются после первичного хирургического лечения, треть имеют длительный положительный эффект после повторной операции, у остальных заболевание протекает агрессивно в короткие сроки. Десятилетняя выживаемость после операции составляет около 50%. В случае выявления генетических мутаций (HRPT2, cyclin D1/PRAD1 и др.) у больных, оперированных по поводу рака ОЩЖ, или его родственников необходимо их постоянное наблюдение. При появлении начальных признаков гиперпарати-реоза у таких больных необходимо проводить хирургическое лечение, направленное на удаление всех измененных ОЩЖ. Выполнение превентивной тотальной паратиреоидэктомии нецелесообразно в связи с развитием выраженного гипопа-ратиреоза, значительно ухудшающего качество жизни пациента. Пожизненный контроль за такими пациентами позволяет выявить заболевание на ранней стадии, что значительно повышает эффективность хирургического лечения.

Применение лучевой и химиотерапии при раке ОЩЖ имеет неутешительные результаты. Положительный эффект от проводимого лечения носит временный характер (до 2-3 мес). Если опухоль ОЩЖ не операбельна или имеет место массивное распространенное метастазирование, при котором оперативное лечение нецелесообразно, необходимо проводить терапию, направленную на предотвращение гиперкальцемического криза.

https://t.me/medicina_free

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Результат хирургического вмешательства зависит от интраоперационно определяемого уровня интактного ПТГ сыворотки крови и адекватной его интерпретации.

Ключ к успеху оперативного лечения ПГПТ - сочетание методов дооперацион-ной топической диагностики (УЗИ, КТ, сцинтиграфии, однофотонной эмиссион-

ной КТ). Чувствительность комплексного использования этих методов достигает

99%.

Чувствительность интраоперационного определения ПТГ достигает 99,5%. Применение этого метода позволяет снизить число рецидивов ПГПТ в 3-5 раз.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Среди осложнений паратиреоидэктомии необходимо отметить кровотечение, повреждение возвратного гортанного нерва, персистирующий гипопаратиреоз. У больных, страдавших до операции тяжелой гиперкальциемией с поражением костей, может развиться синдром «голодных костей» - тяжелая гипокальциемия, вызванная быстрым поглощением кальция остеобластами. Редким осложнением считают гипомагниемию, возникающую менее чем у 2% больных.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

К нехирургическим методам лечения относят чрескожные склерозирующие инъекции кальцитриола или этанола в гиперплазированные ОЩЖ под контролем УЗИ, а также радиочастотную аблацию ОЩЖ. Склеротерапию считают малоэффективной при первичном лечении гиперпаратиреоза, так как качество деструкции ОЩЖ, как правило, недостаточное, однако этот метод рассматривают как альтернативу хирургическому вмешательству при рецидивирующем вторичном гиперпаратиреозе, когда повторные операции сопряжены с высокой вероятностью интраоперационных осложнений. При радиочастотной аблации качество деструкции намного лучше, однако в связи с особенностью расположения ОЩЖ при радиочастотной аблации отмечается большее количество осложнений со стороны возвратно-гортанного нерва.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arnold A., Shattuck T.M., Mallya S.M. et al. Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism // J. Bone Miner. Res. - 2002. - Vol. 17 (suppl. 2). - N 30.

2. Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathy-

roidism // N. Engl J. Med. - 2004. - Vol. 350. - P. 1746.

3. Carling T., Donovan P., Rinder C. et al. Minimally invasive parathyroidectomy using cervical block: reasons for conversion to general anesthesia // Arch. Surg. - 2006. - Vol. 141. -

P. 401.

4. Cetani F., Pardi E., Borsari S. et al. Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: germ-line and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004. - Vol. 89. - P. 5583.

5. Clinical Practice Guideline for the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Dialysis Patients // Therapeutic Apheresis and Dialysis. - 2008. - Vol. 12 (6). - P. 514-525.

6. EANM 2009 parathyroid guidelines// Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2009. - Vol. 36. - P. 1201-1216.

7. Fuleihan Gel-H. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia // J. Bone Miner. Res. -

2002. - Vol. 17 (suppl. 2). - N 51.

8. Fuleihan Gel-H., Heath H. III. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism // The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts, Bilezikian J.P., Marcus R., Levine M.A. (Eds). - San Diego: Academic Press, 2001. - P. 607.

9. Hendy G.N. Molecular mechanisms of primary hyperparathyroidism // Rev. Endocr.

Metab. Disord. - 2000. - Vol. 1. - P. 297.

10. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic

Kidney Disease // Am. J. Kidney Dis. - 2003. - Vol. 42 (suppl. 3). - P. 1.

11. Kearns A. E, Thompson G.B. Medical and surgical management of hyperparathyroid-

ism // Mayo Clin. Proc. - 2002. - Vol. 77. - P. 87-91.

12. Marx S.J. Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders // N. Engl. J. Med. -

2000. - Vol. 343. - P. 1863-1875.

13. Rao D.S., Honasoge M., Divine G.W. et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications // J. Clin. Endocrinol. Metab. -

2000. - Vol. 85. - P. 1054.

14. Roe S., Cassidy M.J. Diagnosis and monitoring of renal osteodystrophy // Curr. Opin.

Nephrol. Hypertens. - 2000. - Nov. 9 (6). - P. 675-681.

15. Shattuck T.M., Valimaki S., Obara T. et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 349. -

P. 1722.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Бельцевич Д.Г.

Удаление надпочечника с опухолью как эндоскопическим, так и рутинным доступом - непростая задача.

Причины сложности хирургического вмешательства:

• Частично ретрокавальное и позадипеченочное расположение правого надпочечника.

• Парааортальное, позадипанкреатическое и околоселезеночное расположение левого надпочечника.

• Часть опухолей надпочечников тесно прилежат к почечным сосудам.

Операции на надпочечниках, проводимые открытым способом

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ДОСТУПЫ

Выделяют срединный лапаротомный и боковые внебрюшинные хирургические доступы.

• Срединный лапаротомный доступ. Бесспорное преимущество лапаротомии - возможность одномоментной ревизии обоих надпочечников, парааортальной области и других зон внутрибрюшной вненадпочечниковой локализации феохромоцитом. Большое значение имеет широкий доступ «на протяжении» к аорте и нижней полой вене при больших по размерам опухолях, адренокор-тикальном раке (АКР), когда существует высокий риск кровотечения из крупных сосудов. Травматичность срединного лапаротомного доступа определяется необходимостью мобилизации различных органов (селезеночного угла толстой кишки, хвоста поджелудочной железы при левосторонней локализации надпочечника; нисходящей части двенадцатиперстной кишки, нижнего края и задней поверхности печени при правосторонней локализации).

◊ Интра- и послеоперационные осложнения при выполнении лапаротомно-го доступа.

- Кровотечения, связанные с интраоперационным повреждением селезенки и потребовавшие спленэктомии одномоментно или при релапа-ротомии (до 10%). Некоторые авторы даже предлагают предупреждать больных о высокой вероятности спленэктомии.

- Кровотечения при повреждении почечных сосудов.

- Острый послеоперационный панкреатит.

- Гемоторакс.

- Плеврит.

◊ По частоте эти осложнения соответствуют таковым при боковых внебрю-шинных доступах.

• Боковые внебрюшинные доступы. Основным преимуществом этого доступа считают более быстрый и удобный подход к центральной вене надпочечни-

ка. Учитывая основной стратегический принцип удаления феохромоцитомы (наиболее быстрое отключение опухоли от центрального кровотока), это преимущество имеет наибольшее значение при операциях у больных с хром-аффинными опухолями. Однако при опухолях больших размеров подход к центральной вене становится затрудненным из-за меньшей подвижности опухоли, очевидны недостатки метода и при двусторонних опухолях. Выделяют люмботомный и трансторакальный доступ.

◊ **Люмботомный доступ.** При проведении левосторонней адреналэктомии внебрюшинным доступом оптимальной считают люмботомию в X-XI меж-реберье. Большое значение при люмботомном доступе имеет правильная мобилизация и ретракция бокового плеврального синуса. Наличие его небольшого повреждения не относят к показаниям для дренирования плевральной полости, если отверстие можно эффективно ушить под контролем зрения. При люмботомии необходима поднадкостничная мобилизация ребра и, если это необходимо, резекция ребра.

◊ **Трансторакальный доступ.** Он пользуется популярностью при выполнении правосторонней адреналэктомии. Доступ осуществляют в IX-X межре-берье. При этом выполняют широкое рассечение диафрагмы, что позволяет провести ревизию забрюшинного пространства широко по ходу нижней полой вены. Травматичность этого доступа выше, чем при люмботомии, однако она оправдана тем, что правый надпочечник вследствие короткой центральной вены, отходящей непосредственно от нижней полой вены, менее подвижен, чем левый надпочечник. Таким образом, глубина операционного поля гораздо больше при правосторонней люмботомии, чем при правосторонней торакофренотомии. Особенность внебрюшинных доступов - необходимость положения больного на боку с разгибанием туловища относительно поясничной оси.

Эндоскопические и робот-ассистированные вмешательства

на надпочечниках

Эндоскопические вмешательства выполняют с 1992 г., когда M. Gagner и другие авторы впервые опубликовали результаты подобных операций. С первой декады нашего века появилась возможность применять робот-ассистированные методики.

Применение обоих методов считается «золотым стандартом» при альдосте-ромах, доброкачественных кортикостеромах, доброкачественных гормонально-неактивных опухолях, при феохромоцитомах. В последнем случае эндоскопические методы имели определенные трудности в эпоху, когда не проводилась предоперационная адренергическая блокада. В настоящий момент предоперационная фармакологическая блокада является обязательным компонентом лечения феохромоцитом, в связи с чем ограничения, связанные с гормональной активностью, были сняты.

Проблемы эндоскопической техники связаны с возможностью местной дис-семинации опухоли при АКР и феохромоцитоме большого размера. В отношении этих заболеваний дискуссия о преимуществах и недостатках эндоскопического доступа не утихает, поиск правильного решения осложняется отсутствием исследований, адекватных по численности и составу больных, отсутствием правильной рандомизации, сильным влиянием на результат опыта конкретного хирурга и стадии заболевания. Два европейских исследования показали отсутствие различий при сравнении доступов по безрецидивной и общей выживаемости, однако группа

больных была ограничена третьей стадией или опухолями не более 10 см, без признаков инвазии окружающих структур. Частота послеоперационных осложнений также достоверно не отличалась, однако в группе эндоскопических операций длительность госпитализации была меньше. Американские исследователи показали в двух работах значительно худшие результаты для

https://t.me/medicina_free

эндоскопического доступа. Однако критерии включения были менее жесткими, чем в европейских исследованиях, были анализированы осложнения и при больших размерах опухолей. Показано, что частота нерадикальных резекций, рецидива в ложе опухоли и дис-семинации по брюшине была выше при лапароскопических операциях, безрецидивная выживаемость достоверно была хуже, в том числе у больных со II стадией опухоли.

В связи с неоднородностью дизайна исследований, отсутствием отбора больных с начальными стадиями заболевания для эндоскопического вмешательства в американских исследованиях сложно сделать однозначное заключение о применимости эндоскопического метода при распространенных формах АКР. Однако необходимость использования эндоскопической техники при АКР и злокачественных феохромоцитомах в рамках специализированных учреждений и опытной операционной бригадой является неоспоримым пунктом.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ДОСТУПЫ

Существует несколько эндоскопических доступов.

• **Боковой трансабдоминальный** (пациент находится в боковом положении).

• **Ретроперитонеальный** (пациент находится в боковом положении или на животе).

ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ

Эндоскопическое трансабдоминальное вмешательство на надпочечниках предусматривает введение 3-5 троакаров на уровне реберной дуги от задней подмышечной линии до среднеключичной линии. При ретроперитонеальном доступе используются 3 троакара, вводимые в поясничной зоне от паравертебральной до задней подмышечной линии.

Основной принцип операции предусматривает широкий доступ к надпочечнику, при котором возможна мобилизация тех же органов, что и при трансабдоминальной открытой операции. Соблюдение этого правила позволяет снизить число реверсивных операций (т.е. переходящих к открытому доступу).

Лапароскопическая адреналэктомия - «золотой стандарт» лечения большинства заболеваний надпочечников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brix D., Allolio B., Fenske W. et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients // Eur. Urol. -

2010 - Vol. 58 - P. 609.

2. Castilho L.N. et al. Laparoscopic adrenal surgery in children // J. Urol. - 2002. - Vol. 168. - P. 221-224.

3. Fernandez-Cruz L. et al. Pheochromocytoma: laparoscopic approach with CO_2 and helium pneumoperitoneum // Endosc. Surg. Allied Technol. - 1994. - Vol. 2. - P. 300-304.

4. Gagner M., Lacroix A., Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing?s syndrome and pheochromocytoma // N. Engl.J. Med. - 1992. - Vol. 327. - P. 1003.

5. Gonzalez R.J., Shapiro S., Sarlis N. et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note // Surgery. - 2005. - Vol. 138 (6). - P. 1078.

6. Inabnet B. et al. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma // World J. Surg. - 2000. - Vol. 24. - P. 574-578.

7. Ishikawa T., Sowa M. et al. Laparoscopic adrenalectomy: comparison with the conventional approach // Surg.Lap. Endosc. - 1997. - Vol. 7. - P. 275-280.

8. Lenders et al. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma // J. Clin.

Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 99 (6). - P. 1915-1942.

9. Lezoche E. et al. Anterior, lateral and posterior approaches in endoscopic adrenalec-tomy // Surg. Endosc. - 2002. - Vol. 16. - P. 96-99.

10. Marescaux J. et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy // Minimally Invasive Endocrine Surgery; ed. M. Gagner, B. Inabnet. - Lippincott Williams & Wilkins, 2002. - P. 205-216.

11. McCauley L.R., Nguyen M.M. Laparoscopic radical adrenalectomy for cancer: long-term outcomes. // Curr. Opin. Urol. - 2008. - Vol. 18 - P. 134.

12. Porpiglia F., Miller B.S., Manfredi M. et al. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma // Horm. Cancer. - 2011. - Vol. 2. - P. 372.

13. Shen W.T. et al. Laparoscopic vs open adrenalectomy for the treatment of primary

hyperaldosteronism // Arch. Surg. - 1999. - Vol. 134. - P. 628-632.

14. Soulie M. et al. Multi-institutional study of complications in 1085 laparoscopic urologic

procedures // Urology. - 2001. - Vol. 58. - P. 899-903.

15. Sprung J. et al. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheo-chromocytoma // Urology. - 2000. - Vol. 55. - P. 339-343.

16. Suzuki K. et al. Comparison of 3 surgical approaches to laparoscopic adrenalectomy: a randomized, background matched analysis // J. Urol. - 2001. - Vol. 166. - P. 437-443.

17. Terachi T. et al. Complications of laparoscopic and retroperitoneoscopic adrenalectomies in 370 cases in Japan: a multi-institutional study // Bimed. Phamacother. - 2000. -

Vol. 54. - P. 211-214.

18. Valeri A. et al. Adrenal masses in neoplastic patients: the role laparoscopic procedure

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

// Surg. Endosc. - 2001. - Vol. 15. - P. 90-93.

19. Wanaka T. et al. Surgical treatment for abdominal Neuroblastoma in the laparoscopic era // Surg. Endosc. - 2001. - Vol. 15. - P. 751-754.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Григорьев А.Ю.

СИНОНИМЫ

Хирургия аденом гипофиза. Аденомэктомия.

Аденомы гипофиза - это наиболее частая патология гипофиза у взрослых, составляющая 10-15% от всех опухолей головного мозга. У детей аденомы встречаются реже и составляют 2,7% от всех супратенториальных опухолей головного мозга. Ежегодно диагностируется 10 000 новых случаев на 1 млн населения. Распространенность аденом гипофиза доходит до 94 на 100 000 населения.

Встречаемость асимптоматических инциденталом гипофиза достигает до 14% на аутопсиях и до 22% по данным нейровизуализационных методов исследований в популяции. Большинство из этих опухолей являются микроаденомами и не приводят к гормональным нарушениям, которые требуют лечения. Наиболее встречающимися из аденом гипофиза в хирургических сериях наблюдений являются про-лактиномы - 39-50%, гормонально-неактивные аденомы гипофиза - 23-27%, соматотропиномы - 16-21%, кортикотропиномы - 5-16%, тиреотропиномы - 0,2-0,4%, гонадотропиномы - 0,9-1%.

ОБОСНОВАНИЕ

Хирургическое удаление аденом гипофиза - один из ведущих методов лечения гипофизарных новообразований.

Преимуществом нейрохирургического лечения является его высокая эффективность, быстрота излечения и возможность тотального или максимально полного удаления опухолевой массы.

Недостатками метода можно считать инвазивность процедуры, а также риск хирургических осложнений разной степени тяжести.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ЦЕЛЬ

В зависимости от типа аденомы гипофиза цели могут быть несколько различными.

• При гормонально-активных аденомах гипофиза, независимо от размеров опухоли, необходимо по возможности провести тотальное удаление, так как только в этом случае возможно добиться ремиссии заболевания (акромегалия, болезнь Иценко-Кушинга и т.п.).

• При новообразованиях значительных размеров, независимо от гормональной активности, лечение должно быть направлено на устранение симптомов компрессии окружающих сосудистых и нервных структур, тотальное или максимально возможное удаление опухолевой ткани, устранение сосудистых, неврологических, эндокринно-обменных и эмоционально-личностных нарушений.

ПОКАЗАНИЯ

Показанием к операции является наличие:

• Гормонально-активной аденомы гипофиза: ◊ кортикотропиномы;

◊ соматотропиномы.

• Пролактиномы (при резистентности опухоли к медикаментозной терапии, ее непереносимости в виде выраженных побочных эффектов), желание пациента.

• Тиреотропиномы (в случае противопоказаний к хирургическому лечению или при желании пациента возможна медикаментозная терапия аналогами соматостатина длительного действия).

• Гормонально-неактивной аденомы гипофиза со следующей симптоматикой: ◊ нарушением полей зрения, вызванным компрессией опухолью;

◊ офтальмоплегией и другими неврологическими нарушениями, причиной которых является сдавление опухолью;

◊ смещением хиазмы зрительных нервов опухолью по данным МРТ;

◊ апоплексией аденомы гипофиза с развитием зрительных нарушений (следует учитывать давность процесса и степень выраженности зрительных нарушений);

◊ отрицательной динамикой в росте опухоли;

◊ развитием гипопитуитарных нарушений;

◊ наличием постоянных головных болей оболочечного характера; ◊ прилежанием опухоли к хиазме при планировании беременности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказанием к хирургическому вмешательству является наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации, воспалительные заболевания придаточных пазух носа, кожи головы (при планировании транскраниальных операций).

ПОДГОТОВКА К ОПЕРАТИВНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

• Всем пациентам с аденомами гипофиза требуется проводить лечение в специализированных центрах.

• Предоперационная подготовка больных с акромегалией обусловлена системными проявлениями заболевания (кардиомиопатия, стойкая АГ, некомпенсированный СД и др.). В качестве предоперационной подготовки, поми-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

мо назначения симптоматической терапии, направленной на компенсацию имеющихся соматических осложнений. Возможно применение аналогов соматостатина и агонистов дофамина, снижающих гормональную активность опухоли, а в ряде случаев уменьшающих ее объем, что позволяет повысить радикальность операции и снизить частоту послеоперационных осложнений. Особенно показана медикаментозная подготовка в случаях инвазивного роста новообразования в кавернозный синус.

• Предоперационная подготовка при кортикотропиномах включает симптоматическую терапию, направленную на компенсацию и коррекцию сердечнососудистых, электролитных нарушений, СД, вызванных гиперсекрецией глюкокортикоидов. Терапия блокаторами синтеза глюкокортикоидов в адекватной дозировке позволяет уменьшить проявления гиперкортицизма, что благоприятно сказывается на состоянии пациентов во время и после операции.

• При гормонально-неактивных аденомах, пролактиномах, при наличии соматических нарушений требуется их коррекция, вторичном гипотиреозе и гипо-кортицизме - заместительная терапия.

• Всем пациентам в дооперационном периоде необходимо проведение МРТ головного мозга для чёткой визуализации аденомы гипофиза, выявления направления ее роста, что позволяет планировать хирургический доступ и снижает риск хирургических осложнений.

МЕТОДИКА

В настоящее время доступы к хиазмально-селлярной области подразделяются на две группы: транскраниальные и транссфеноидальные, каждый из которых имеет свои модификации.

На сегодняшний день наиболее широко распространенной методикой является трансназальное (эндоназальное) транссфеноидальное удаление аденом гипофиза. Применяя этот доступ, благодаря применению эндоскопических технологий возможно удалить практически любое новообразование хиазмально-селлярной области.

Транскраниальные доступы применяются значительно реже, и основными показаниями к ним могут являться:

• супраселлярный рост с наличием большого вторичного узла, отходящего на тонкой ножке, а также если супраселлярная часть имеет значительное асимметричное строение и выраженные размеры при нормальных размерах турецкого седла (как при краниофарингиомах, растущих из стебля гипофиза);

• латероселлярный рост с обрастанием сонной артерии, распространение опухоли в латеральные отделы кавернозного синуса и в среднюю черепную ямку;

• при необходимости срочной операции (резкое снижение зрения в результате апоплексии и т.п.) при наличии острого воспалительного процесса в придаточных пазухах носа и носовой полости (как альтернатива транссфенои-дальному).

Разновидностями транскраниального доступа являются односторонний субфронтальный, лобно-височный, птериональный и бифронтальный доступы.

Описание методики эндоскопической операции

Все методы удаления аденом гипофиза проводятся с использованием общей анестезии.

Пациент лежит на спине с незначительно приподнятым головным концом (15-30°) и слегка повернутой головой в сторону нейрохирурга.

Выбор носового хода осуществляется в зависимости от состояния носовых раковин, стороны искривления носовой перегородки и наличия костных шипов, проходимости среднего носового хода, удобства для хирурга. Существуют разные методики уменьшения болезненности и кровоточивости во время хирургического доступа. К общему обезболиванию возможно добавление регионарной и местной анестезии в различных вариантах.

Периодическое орошение полости носа антисептическими растворами снижает риск развития инфекционных осложнений.

Эндоскопический эндоназальный транссфеноидальный доступ состоит из трех этапов.

1. Назальный - санация носовых ходов и осуществление доступа к передней стенке основной пазухи.

2. Сфеноидальный - трепанация передней стенки основной пазухи и удаление или коагуляция слизистой оболочки основной пазухи.

3. Селлярный - трепанация дна турецкого седла и последующее удаление опухоли с использованием гипофизарных кюреток, ложек, аспираторов. После удаления опухоли проводится ревизия полости турецкого седла (при необходимости с применением угловой оптики) с целью исключения остатков последней. Затем проводится гемостаз с использованием гемостатических средств. В случае выявления интраоперационной ликвореи проводится пластика дефекта с использованием заплат из аутоматериалов (надкостница, фасция, кусочек мышечной или жировой ткани) и/или синтетических материалов.

В современной хирургии аденом гипофиза все трансназальные операции проводятся с использованием эндоскопов с разными углами направленности оптики (0°, 30°, 45°, 70° и др.), что позволяет хорошо освещать и визуализировать «операционное поле» и прилежащие структуры околоселлярного пространства.

В зависимости от размера и степени инвазии опухоли, ее консистенции, гормональной активности может меняться продолжительность и трудоемкость операции. При изменениях лицевого скелета у больных с акромегалией возможны трудности с интубацией. Гипертрофия костной ткани и слизистых оболочек увеличивает продолжительность доступа (применение высокооборотных дрелей, шейверов позволяет сократить это время). Инвазия опухоли в окружающие структуры, ее большие размеры также удлиняют сроки операции и снижают ее эффективность.

Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде проводится анти-биотикопрофилактика для уменьшения риска инфекционных осложнений.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Первые сутки после операции пациент нуждается в наиболее пристальном мониторинге жизненно важных функций: оценка гемодинамики, выявление и купирование ранних послеоперационных осложнений (НН, несахарный диабет и др.).

https://t.me/medicina_free

В течение первых 4-6 нед необходимо наблюдение эндокринолога на предмет развития вторичного гипокортицизма, гипотиреоза, несахарного диабета, гипо-гонадизма и при их выявлении - назначение заместительной терапии. В случае отсутствия ремиссии или возникновения рецидива заболевания (болезнь Иценко- Кушинга, акромегалия и т.п.) рекомендовано проведение курса симптоматической и гормоноподавляющей терапии с дальнейшим решением вопроса о повторной операции и/или комбинированной терапии.

Проводится осмотр оториноларингологом в течение первых 1-2 мес после операции для санации носовых ходов, нейроофтальмологом (по показаниям). В тече-

ние 8-10 нед необходимо ограничение физических нагрузок, чихания, сморкания (с целью профилактики развития послеоперационной ликвореи).

В последующем рекомендовано проведение динамического МРТ-исследования (через 6-12-24 мес) головного мозга для выявления возможного рецидива или продолженного роста опухоли.

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Хирургия аденом гипофиза является высокоэффективным методом лечения, позволяющим добиться значительной частоты ремиссии.

• У пациентов с акромегалией:

◊ при микроаденомах частота ремиссии 80%;

◊ при макроаденомах размерами более 2 см - 40-50%;

◊ при инвазии в латероселлярное пространство - 20-50%.

• У пациентов с болезнью Иценко-Кушинга эффективность нейрохирургического лечения при микроаденомах составляет от 70 до 90% (при макроаденомах ниже).

• У пациентов с пролактиномами:

◊ при микроаденомах - около 91%;

◊ при эндоселлярных макроаденомах - 82%;

◊ при макроаденомах с экстраселлярным ростом - 53%.

• У пациентов с гормонально-неактивными аденомами:

◊ частота тотального удаления составляет около 60-70%[1]; ◊ частота рецидивов - около 19%;

◊ частота продолженного роста - около 58% (без проведения лучевой терапии);

◊ частота продолженного роста - около 18% (при проведении лучевой терапии).

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ

На исход оперативного вмешательства влияет степень технического нейрохирургического оснащения (интраоперационный контроль с помощью МРТ или КТ, нейронавигация, опыт и квалификация нейрохирурга). Также большое значение имеют размер и характер роста опухоли, проведенные ранее удаление опухоли или лучевая терапия. Предпосылками успешной операции можно считать небольшой размер опухоли, отсутствие признаков инвазии (инфильтрация или перфорация диафрагмы турецкого седла, твердой мозговой оболочки, ската, пещеристых синусов), отсутствие морфологических признаков агрессии опухоли (атипия клеток, митозы), высокая квалификация нейрохирурга (не менее 100 проведенных операций, а также не менее 25 ежегодно выполняемых аденомэктомий).

ОСЛОЖНЕНИЯ

Благодаря применению современного эндоскопического инструментария, различных хирургических доступов, комбинированного подхода к лечению опухолей гипофиза, назначению заместительной терапии были значительно минимизированы последствия операционных вмешательств на гипофизе.

Наиболее типичными осложнениями послетрансназальных вмешательств являются:

• эндокринные нарушения - 5-12%, при этом частота персистирующего несахарного диабета составляет 1,4-3,4%;

• назальная ликворея - 4,8-9,5%;

[1] Учитывая, что абсолютное большинство гормонально-неактивных аденом гипофиза достигают больших и гигантских размеров, имеют экстраселлярный рост и нередко распространяются лате-роселлярно в кавернозный синус.

• менингит - 0,6-1,7%;

• повреждение сонной артерии - до 1,1%;

• зрительные нарушения - 0,4-1,2%;

• офтальмоплегия - 1,4%;

• синуситы - 8,5%;

• кровоизлияния в остатки опухоли - 2,9%;

• летальные исходы составляют менее 1%.

После транскраниальных вмешательств чаще развиваются эндокринные, зрительные и глазодвигательные нарушения, ишемические осложнения.

В литературе имеются сведения о единичных случаях развития тяжелых осложнений в виде повреждения внутренней сонной артерии с развитием гематомы, спазма, тромбоза, образования ложной аневризмы или каротидно-пещеристого соустья.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Повышенную частоту послеоперационных осложнений после транскраниальных вмешательств можно объяснить большим размером и выраженным интракраниальным распространением опухоли, соответственно большей трав-матичностью операции.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Медикаментозная и лучевая терапии - альтернативные методы лечения опухолей гипофиза. Каждому из них отдают предпочтение при наличии определенных факторов (гормональная активность опухоли, ее объем, направление роста и степень инвазии в окружающие ткани).

• Медикаментозную терапию при соматотропиномах назначают не только на этапе подготовки пациента к хирургическому лечению, но и в качестве первичного метода лечения для снижения секреции гормона роста, уменьшения объема опухоли и проявлений заболевания. Аналоги соматостатина, антагонисты рецепторов СТГ в настоящее время считаются самыми эффективными медикаментозными средствами лечения акромегалии.

• Медикаментозная терапия пролактином - ведущий метод лечения этих новообразований, и хирургический метод показан в основном при отсутствии эффективности медикаментозного лечения агонистами дофамина (около 10% больных).

• Лучевую терапию («протонный пучок», радиохирургия) применяют при невозможности проведения хирургического вмешательства (возраст, тяжелое соматическое состояние больного), в тех случаях экстраселлярного роста опухоли, когда тотальность удаления опухоли не представляется возможным, при высокой агрессивности опухоли, при продолженном росте опухоли или ее рецидиве, а также при отсутствии эффекта от терапевтического лечения. При выборе метода лечения учитываются пожелания пациента.

• При неактивных аденомах гипофиза, если опухолевая ткань чувствительна к препаратам, возможно проведение медикаментозного лечения (агонисты дофамина, аналоги соматостатина и др.). Однако, как правило, эффект в этих случаях бывает либо незначительный, либо отсутствует. Лучевые методы лечения (радиохирургия) применяют при невозможности проведения тотального удаления (остаточная ткань), для профилактики рецидивов опухоли при ее высокой агрессивности, продолженном росте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьев А.Ю. Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко - Кушинга и акромегалией: Дис. д-ра мед. наук. - М., 2011.

2. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н. Эндоскопическая хирургия аденом гипофиза (практическое руководство для врачей) / Под ред. акад. И.И. Дедова, проф. Н.С. Кузнецова. -

М., 2011.

3. Иващенко О.В., Григорьев А.Ю., Азизян В.Н. Транссфеноидальная хирургия при болезни Иценко-Кушинга: результаты лечения, факторы, влияющие на развитие ремиссии и возникновение рецидивов (обзор литературы и собственные данные) // Нейрохирургия. - 2011. - № 4.

4. Калинин П.Л. Эндоскопическая транссфеноидальная хирургия аденом гипофиза и других опухолей околоселлярной локализации: Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2009.

5. Ambrosi B., Faglia G. Epidemiology of pituitary tumors. In: Faglia G., Beck-Peccoz P., Ambrosi B., Travalini P., Spada A., eds. Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research // Elsevier Science Publishers, Amsterdam, The Netherlands. - 1991. -

P. 159-168.

6. Ammirati M., Wei L., Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis // J. Neurol. Neurosurg.

Psychiatry. - 2013. - Vol. 84 (8). - P. 843-849.

7. Cappabianca P., Cavallo L.M., de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal

surgery // Neurosurgery. - 2004. - Vol. 55 (4). - P. 933-940.

8. Ciric I., Ragin A., Baumgartner C., Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personalexperience // Neurosurgery. - 1997. - Vol. 40 (2). - P. 225-236; discussion 236-237.

9. Daly A.F., Rixhon M., Adam C. et al. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liege, Belgium // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. -

N 91. - P. 4769-4775.

10. Davis J.R., Farrell W.E., Clayton R.N. Pituitary tumours // Reproduction. - 2001. -

N 121. - P. 363-371.

11. Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T. et al. The prevalence of pituitary adenomas: a

systematic review // Cancer. - 2004. - N 101. - P. 613-619.

12. Ferrante E., Ferraroni M., Castrignant T. et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitarytumors //

Eur.J. Endocrinol. - 2006. - Vol. 155 (6). - P. 823-829.

13. Freda P.U., Beckers A. M., Katznelson L. et al. Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2011. -

Vol. 96 (4). - P. 894-904.

14. Jagannathan J., Dumont A.S., Jane J.A. Jr. et al. Pediatric sellar tumors: diagnostic procedures and management // Neurosurg Focus. - 2005. - N 18. - P. E6.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

15. Kane L.A., Leinung M.C., Scheithauer B.W. et al. Pituitary adenomas in childhood and

adolescence // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1994. - N 79. - P. 1135-1140.

16. Katznelson L., Atkinson J.L., Cook D.M. et al. AACE Acromegaly Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly - 2011 update: executive summary // Endocr. Pract. - 2011. - Vol. 17 (4). -P. 636-646.

17. Kreutzer J., Buslei R., Wallaschofski H. et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in current consecutive series of 212 patients // Eur.J. Endocrinol. -

2008. - Vol. 158 (1). - P. 11-18.

18. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin.

Endocrinol. Metab. - 2011. - Vol. 96 (2). - P. 273-288.

Глава 8. Гемодиализ

Шестакова М.В., Мартынов С.А.

СИНОНИМЫ

Программный гемодиализ, хронический гемодиализ, гемодиа-лизная терапия.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время в мире наблюдается стремительный рост числа больных с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемодиализом. Среди больных, получающих лечение программным гемодиализом, большинство составляют пациенты СД с диабетическим поражением почек, в основном вследствие СД 2-го типа. По данным ежегодного регистра US Renal Data System, в 2012 г. в структуре пациентов, находящихся на лечении гемодиализом, больные СД занимали 44,2%. В отличие от США, по регистру Российского диализного общества в Российской Федерации количество больных СД, получающих гемодиализную терапию, составляет всего 12,2% от общего числа диализных больных, хотя реальная потребность такая же, как и в развитых странах.

Для обеспечения высокой эффективности ЗПТ гемодиализом, повышения выживаемости и улучшения качества жизни больных СД необходимо своевременно определить показания к ее началу. До настоящего времени часть больных СД поздно обращаются к нефрологу, что нередко приводит к необходимости экстренного начала диализной терапии по жизненным показаниям.

ЦЕЛЬ

Гемодиализ - это процедура очищения крови от токсичных веществ с малой и средней молекулярной массой, накапливаемых при уремии, путем диффузии, частично конвекции и ультрафильтрации через полупроницаемую мембрану диализатора.

ПОКАЗАНИЯ

Показанием для начала лечения гемодиализом является развитие терминальной стадии почечной недостаточности - снижение СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м^2. Однако при инициации лечения гемодиализом учитываются индивидуальные особенности течения почечной недостаточности, тяжесть и выраженность симптомов, ассоциированных с уремией, эффективность консервативных методов их коррекции.

Показания к проведению экстренного гемодиализа:

• гипергидратация с риском развития отека мозга и легких;

• олигурия, анурия;

• выраженный полисерозит с риском развития тампонады сердца;

• тошнота, рвота, нарушение питания из-за плохого аппетита, нарастание белково-энергетической недостаточности;

• тяжелый метаболический ацидоз;

• электролитные нарушения (неконтролируемая гиперкалиемия);

• трудно контролируемая гипертония;

• геморрагический диатез;

• изменение ментального статуса на фоне уремической интоксикации (вялость, сонливость, ступор, кома).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Ранее основным противопоказанием к проведению гемодиализа являлось отсутствие возможности для формирования безопасного постоянного сосудистого доступа - артериовенозной фистулы. В настоящее время в этих случаях успешно применяется специальный долговременный катетер для гемодиализа. Причинами исключения больного из программного гемодиализа могут быть наличие медика-ментозно некорригируемой психической патологии, при которой больной может создавать препятствия к подключению к аппарату «искусственная почка» и проведению сеанса гемодиализа, тяжелая полиорганная или онкологическая патология, при которой проведение гемодиализа чревато риском развития состояния, более опасного для жизни, чем прогноз основного заболевания. Вопрос о бесполезности лечения гемодиализом является серьезной этической и социальной проблемой, требующей коллегиального решения.

ПОДГОТОВКА

https://t.me/medicina_free

Подготовка к лечению программным гемодиализом больных СД должна быть плановой. Ее начинают на додиализной стадии почечной недостаточности (при снижении СКФ до 30-40 мл/мин/1,73 $м^2$). Эти мероприятия проводят совместно эндокринолог и нефролог с привлечением при необходимости врачей других специальностей (офтальмолог, кардиолог, подиатр, невролог, психолог).

Основные принципы лечения больных СД на додиализной стадии почечной недостаточности:

• компенсация углеводного обмена с достижением индивидуальных целевых значений HbA_{1c};

• ограничение животного белка (0,8 г/кг массы тела в сутки) с контролем питательного статуса;

• контроль гипертонии, проведение эффективной антигипертензивной терапии для достижения целевого уровня АД;

• коррекция гиперкалиемии;

• коррекция дислипидемии;

• диагностика и профилактика сердечно-сосудистых осложнений;

• коррекция нарушений минерально-костного обмена;

• коррекция анемии;

• профилактика неблагоприятного воздействия на почки нефротоксических средств (антибиотики, НПВС, рентгенконтрастные средства).

До начала лечения программным гемодиализом всех пациентов необходимо обследовать на инфицированность вирусами гепатита В и С и провести вакцинацию против гепатита В.

Таблица 8.1. Необходимые исследования у больных сахарным диабетом на додиализной стадии почечной недостаточности

Исследования	Частота
Определение HbA_{1c}	1 раз в 3 мес
Общий анализ крови	1 раз в месяц
Биохимический анализ крови (белок, альбумин, холестерин общий, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, АСТ, АЛТ, ЩФ, мочевина, мочевая кислота, креатинин, калий, кальций общий и ионизированный, фосфор, железо, трансферрин, ферри-тин, С-реактивный белок)	1 раз в месяц
Коагулограмма	1 раз в месяц
ПТГ	1 раз в 3 мес
Определение СКФ	1 раз в месяц
Определение маркеров гепатитов	1 раз в 6 мес
Определение концентрации белка в моче, вычисление соотношения «альбумин/креатинин»	1 раз в месяц
ЭКГ, эхокардиография, нагрузочные тесты	По рекомендации кардиолога
Денситометрия	1 раз в 12 мес
Осмотр глазного дна	По рекомендации окулиста
Осмотр стоп	При каждом посещении врача
Консультация невролога	1 раз в 6 мес

Преддиализную подготовку больного СД считают хорошей при следующих клинико-лабораторных показателях:

• АД <140/90 мм рт.ст.;

• концентрации общего кальция в сыворотке 2,15-2,5 ммоль/л;

• концентрации фосфора в сыворотке <1,45 ммоль/л;

• произведении значения концентрации фосфора и общего кальция (фосфорно-кальциевое произведение) <4,4;

• уровне ПТГ 70-130 пг/мл;

• концентрации калия в сыворотке <5 ммоль/л;

• концентрации альбумина в сыворотке >35 г/л;

• концентрации гемоглобина не менее 110-115 г/л;

• контроле дислипидемии (целевой уровень общего холестерин <4,5 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности <1,8 ммоль/л, триглицеридов <1,7 ммоль/л, липопротеидов высокой плотности >1,0 ммоль/л у мужчин и >1,3 ммоль/л у женщин);

• отсутствии гипергидратации;

• стабилизации сосудистых изменений на глазном дне;

• компенсации углеводного обмена (достижение индивидуального уровня НЬА1с).

Формирование сосудистого доступа является важнейшим этапом подготовки к лечению программным гемодиализом. Хорошо функционирующий сосудистый доступ имеет ключевое значение для проведения эффективной диализной терапии. Сосудистый доступ для пункции и забора крови аппаратом «искусственная почка» формируют заблаговременно (не позднее 3 мес до предполагаемого срока начала гемодиализа). Существует два варианта постоянного сосудистого доступа:

• артериовенозная фистула с использованием естественной вены (нативная фистула);

• артериовенозная фистула с использованием синтетического сосудистого протеза.

Наиболее оптимальным методом сосудистого доступа считается нативная арте-риовенозная фистула. Ее, как правило, формируют в нижней трети предплечья нерабочей руки, в большинстве случаев соединяя лучевую артерию и поверхностную

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

вену. Однако при СД из-за диабетического поражения сосудов наложение фистулы может быть затруднено. В этом случае артерию и вену соединяют сосудистым протезом из специально разработанного синтетического материала.

При невозможности формирования безопасного сосудистого доступа для проведения сеансов гемодиализа больному устанавливается долговременный двух-просветный специальный влагостойкий тоннельный катетер (наиболее предпочтительна внутренняя яремная вена), который крепится под кожей с помощью специальной манжеты. Использование любого сосудистого доступа сопряжено с риском развития различных осложнений: тромбоз фистулы, протеза или катетера, инфицирование, особенно катетера, что требует тщательного ухода с учетом правил асептики и антисептики.

МЕТОДИКА

Гемодиализ проводится при помощи аппарата «искусственная почка». Основной принцип работы аппарата заключается в том, что кровь больного поступает в диализатор навстречу диализирующему раствору, где она очищается от излишков накопившихся в организме продуктов азотистого метаболизма, электролитов, а затем возвращается обратно в кровяное русло организма пациента. Забор крови осуществляют из артериальной части сосудистого доступа, а возврат крови происходит по его венозной части.

Аппаратура для проведения гемодиализа включает в себя систему подготовки, подачи и слива диализирующего раствора (диализат) из специально очищенной воды и диализных концентратов (бикарбонатный и кислотный), экстракорпоральный контур кровообращения (кровопроводящие магистрали), кровяной насос, систему электронного контроля за параметрами крови, диализата, гемодинамики и ультрафильтрации, гепариновую помпу, одноразовый диализатор.

Ключевым электролитом в составе диализата является натрий, концентрация которого в основном определяет состояние больного во время сеанса гемодиализа. В диализате может содержаться от 135 до 145 ммоль/л натрия, в среднем - 138- 140 ммоль/л. Уровень натрия в диализате можно устанавливать индивидуально для каждого больного в зависимости от его чувствительности к натрию, состояния гемодинамики. Необходимо учитывать, что при высоком уровне натрия в диализате у больного может утяжелиться гипертония, требующая усиления антигипертензив-ной терапии, развивается жажда с чрезмерным набором жидкости в междиализном периоде. В то время как при низком уровне натрия в диализате могут появиться гипотензия, судороги, тошнота и рвота до наступления адекватной гидратации.

Диализат для проведения процедуры гемодиализа у больных СД должен содержать декстрозу (глюкозу•). Оптимальным считается уровень декстрозы (глюкозы•) в диализате 10-12 ммоль/л. Этот уровень должен поддерживаться для исключения в основном гипогликемии. Один из вариантов состава диализата может быть следующим: натрий - 138 ммоль/л, калий - 2,0 ммоль/л, кальций - 1,25 ммоль/л, магний - 0,50 ммоль/л, бикарбонат - 32,00 ммоль/л, хлор - 109,50 ммоль/л, уксусная кислота - 3 ммоль/л, декстроза (глюкоза•) - 1 г/л.

Современный капиллярный диализатор представляет собой цилиндр с полыми полупроницаемыми волокнами, в которых течет кровь, а снаружи диализат. Диализаторы различаются по материалу мембраны волокон, их проницаемости для воды, клиренсу мочевины, креатинина, фосфора, витамина B_{12} и инулина, скорости потока диализата, эффективной площади. Различают низкопроницаемые и высокопроницаемые диализаторы. Важной частью аппартата «искусствен-

ная почка» является кровяной насос, который служит для нагнетания крови по магистралям из артерии в диализатор и для возвращения ее после очищения в кровяное русло больного через вену. Система электронного контроля за параметрами крови и диализата следит за целостностью диализной мембраны. При ее повреждении и попадании в диализат крови срабатывают электронные датчики, останавливается кровяной насос и прекращается поступление диализата. Применение современных технологий в «искусственной почке» позволяет контролировать в диализате температуру, концентрацию растворенных веществ, скорость движения диализата, величину отрицательного давления в диализаторе, давление крови в артериальной и венозной системе кровопроводящих магистралей, скорость кровотока.

Одной из основных задач гемодиализа является одновременное проведение с диализом процедуры ультрафильтрации, т.е. удаление избытка жидкости из организма больного. Ультрафильтрация осуществляется за счет создания управляемого аппаратом трансмембранного давления в диализаторе (равного сумме онкотического и гидростатического давления), которое обусловлено давлением крови и диализата на мембрану. Процесс ультрафильтрации (скорость, объем) можно контролировать путем установления различных ее профилей в зависимости от состояния гемодинамики пациента.

Для предупреждения тромбирования крови в экстракорпоральной системе во время гемодиализа, связанной с активацией тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, во время гемодиализа обязательно проведение болюсно-инфузионной гепаринизации крови с использованием нефракционированного или фракционированного низкомолекулярного гепарина. Необходимо иметь в виду наличие риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии, которая может составить от 5 до 26%. Преимуществом применения низкомолекулярного гепарина является снижение риска кровотечения, а недостатком - контроль за уровнем Ха-фактора, дороговизна.

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ (ЭФФЕКТИВНОСТЬ)

Существуют два основных косвенных оценочных критерия эффективности гемодиализа.

Процент снижения мочевины за сеанс гемодиализа, или *urea reduction rate* (URR). Данный показатель вычисляется по формуле:

Процент снижения мочевины = (мочевина сыворотки до гемодиализа - мочевина сыворотки после гемодиализа/мочевина сыворотки до гемодиализа) ×100.

Показатель Kt/V - отношение объема плазмы, очищенной от мочевины [K - клиренс диализатора по мочевине (мл/мин)] за единицу времени (t, мин), к общему объему распределения мочевины (V).

Значение V определяют по номограмме или вычисляют по формуле Уотсона (Watson):

$V_{мужчины}$ = 2,447 - 0,09516 × Возраст + 0,1074 × Рост + 0,3362 × Вес, $V_{женщины}$ = -2,097 + 0,1-69 × Рост + 0,2466 × Вес,

(Возраст в годах; Рост в см; Вес в кг).

Для расчета показателя отношения объема плазмы, очищенной от мочевины при гемодиализе, наиболее простой считают формулу Даугирдаса (Daugirdas):

https://t.me/medicina_free

отношение объема плазмы, очищенной от мочевины = $2{,}2\text{-}3{,}3\times(R - 0{,}03 - UF/W)$,

где R - отношение мочевины сыворотки после диализа и перед ним; UF - объем ультрафильтрации, л; W - масса тела больного после гемодиализа, кг.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Показатели адекватности проводимой гемодиализной терапии (URR, Kt/V) крайне важны для больного, и поэтому необходимо их вычислять во избежание «недодиализа». В настоящее время в Интернете распространены калькуляторы для оценки этих показателей, также имеются приложения для различных мобильных устройств, облегчающие их расчет.

Сеанс гемодиализа считается адекватным, когда рассчитанный URR составляет не менее 65%, Kt/V ≥1,4.

Эффективность лечения гемодиализом, т.е. достижение целевых значений URR и показателя Kt/V, зависит от длительности гемодиализа (не реже 3 раз в неделю, не менее 4 ч), скорости кровотока и потока диализирующего раствора, проницаемости и площади диализирующей мембраны, градиента концентрации веществ между кровью и диализирующим раствором, молекулярной массы удаляемых веществ.

Одним из клинических показателей эффективности проведения гемодиализа является достижение больным в конце сеанса гемодиализа так называемого «сухого» веса. «Сухим» весом считается идеальный вес больного без учета лишней жидкости, которая скапливается в организме из-за почечной недостаточности, т.е. вес больного без гипергидратации. Однако формулы для расчета «сухого» веса не существует из-за сложности учета всего количества поступившей и накопившейся жидкости в организме.

По этой причине определение «сухого» веса в большинстве случаев проводят опытным путем - постепенное снижение массы тела до тех пор, пока не появятся следующие симптомы дегидратации больного: гипотензия, судороги в икроножных мышцах, осиплость голоса, сухость во рту, дискомфорт в эпигастрии. Существует инструментальный метод определения «сухого» веса, основанный на измерении биоимпеданса (биосопротивления) и позволяющий точно и объективно определить индивидуальный жидкостный состав тела.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Лечение гемодиализом является высокотехнологичным процессом с использованием современного оборудования, предусматривающее вмешательство в водно-электролитный баланс, кислотно-щелочное и осмолярное равновесие и другие системы регуляции жизнедеятельности организма больного. В связи с этим гемодиализ часто сопровождается различными осложнениями:

• гипотензия (20-30%);

• мышечные судороги (5-20%);

• тошнота и рвота (5-15%);

• головная боль (5%);

• боль в груди (2-5%);

• боль в спине (2-5%);

• зуд (5%);

• лихорадка и озноб (<1%).

Гипотензия во время гемодиализа в основном связана с избыточной ультрафильтрацией вследствие чрезмерного увеличения массы тела от установленного «сухого» веса в междиализный период, с приемом пищи во время диализа (полнокровие внутренних органов), кардиоваскулярной формой автономной

нейропатии, нарушением режима приема антигипертензивных препаратов в дни диализа, снижением веса ниже «сухого», сердечной недостаточностью. Мышечные судороги могут явиться следствием гипотензии, снижения веса ниже «сухого», гипонатриемии. Причина развития тошноты и рвоты в основном связана с гипотензией, синдромом осмотической дизэквилибрации (быстрое снижение осмоляльности крови, вызывающее перемещение жидкости в мозговую ткань), гиперкальциемией. Головная боль может возникнуть при повышении и снижении АД, дизэквилибриум-синдроме и кофеиновой абстиненции во время диализа у пациентов, злоупотребляющих кофе. Боль в груди и спине может быть признаком стенокардии, остеохондроза. Нередко зуд становится следствием аллергии - гиперчувствительности на материал диализатора. Лихорадка и озноб у диализных больных могут быть связаны с инфекцией (в 50-80% случаев бактериемия исходит из сосудистого доступа и чаще всего из катетеров), а также с эндотоксинами, проникающими в кровь из диализатора или диализирующего раствора. Другие осложнения гемодиализа:

• К острым осложнениям относятся тяжелый дизэквилибриум-синдром, острый гемолиз, воздушная эмболия, выраженная аллергическая (истинная анафилаксия) реакция на материал диализатора.

• Аритмия, связанная с развитием гипотонии, нарушением водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, удалением некоторых антиаритмических препаратов во время диализа.

• Со стороны сосудистого доступа могут развиться его тромбоз, стеноз, аневризма, инфицирование, особенно постоянного диализного катетера, синдром обкрадывания с ишемией и некрозом верхней конечности.

• Кровотечение из места пункции сосудистого доступа, в ЖКТ при чрезмерной гепаринизации.

• Диализный (β-2-микроглобулиновый) амилоидоз развивается у больных, длительно находящихся на гемодиализе. При этом амилоид, основным компонентом фибрилл которого является β-2-микроглобулин, откладывается в связочном аппарате запястного канала, в костях, вызывая деструктивную артропатию с образованием субхондральных эрозий и кист. Диализный амилоидоз характеризуется оссалгиями с патологическими переломами, полиартритом. Лечение диализного амилоидоза заключается в хирургическом удалении пораженных тканей и симптоматической терапии.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Перитонеальный диализ - альтернативный метод очистки крови, который осуществляется путем введения диализирующего раствора в брюшную полость через специальный перитонеальный катетер.

Роль полупроницаемой мембраны, через которую происходит удаление азотистых шлаков и электролитов из организма в диализат, выполняет мезотелий брюшины. Процесс ультрафильтрации происходит за счет осмотического градиента диализирующего раствора с высоким содержанием декстрозы (глюко-зы•). Процедура перитонеального диализа не требует сложного оборудования, дорогостоящих расходных материалов и гепаринизации. Диализат оставляется на несколько часов в брюшной полости, и за это время происходят процесс диализа между ним и кровью больного, затем удаляется. За сутки проводится 4-5 замен диализирующего раствора. Процедура перитонеального диализа проводится пациентом самостоятельно в домашних условиях в ручном режиме или в автоматическом с помощью специального аппарата.

Противопоказаниями к проведению перитонеального диализа являются деформация брюшной стенки, спаечная болезнь, грыжа передней брюшной стенки,

тяжелые хронические заболевания ЖКТ и желчных путей, аневризма брюшного отдела аорты, слепота больного.

Таблица 8.2. Преимущества и недостатки гемодиализа и перитонеального диализа

Гемодиализ		**Перитонеальный диализ**
Преимущества	Высокая эффективность; частое медицинское наблюдение в диализном центре; отсутствие потери белка с диализатом	Хорошая переносимость больными с патологией сердечно-сосудистой системы; не требуется формирования сосудистого доступа; хороший контроль глюкозы в крови (особенно при интраперитонеальном введении инсулина), менее выраженная гипогликемия
Недостатки	Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений для больных с прогрессирующими заболеваниями сердца; потребность в сосудистом доступе (часто возникает необходимость в множественных попытках формирования сосудистого доступа или установки постоянного диализного катетера); риск ишемии руки; высокая частота гипотонии во время гемодиализа; преддиализная гиперка-лиемия; склонность к гипогликемии во время гемодиализа	Перитониты, инфекция выходного отверстия, тоннельная инфекция; потеря белка с диализатом; осложнения, связанные с повышением вну-трибрюшного давления (усугубление гастропареза, грыжи, подтекание диализата и т.д.), необходимость в помощи другого лица, если пациент слепой

Среди серьезных преимуществ перитонеального диализа следует отметить более продолжительную сохранность остаточной функции почек. Неоспоримое достоинство перитонеального диализа в том, что его можно применять у живущих далеко от диализного центра пациентов или у больных с ограниченной подвижностью.

В то же время перитонеальный диализ может быть не эффективен у пациентов, не выполняющих рекомендаций врача или недостаточно настроенных на лечение. В таком случае гемодиализ предпочтительнее, так как качество процедуры в большей степени зависит от медицинского персонала, а не от больного.

Перитонеальный диализ может быть не совсем адекватен как метод экстренной помощи при далеко зашедшей уремии. В подобных случаях целесообразно начинать ЗПТ гемодиализом с последующим переходом на лечение перитонеальным диализом. Однако следует отметить, что продолжительность жизни больных на перитонеальном диализе меньше, чем при использовании гемодиализа. Кроме того, он менее эффективен в регуляции внеклеточного объема жидкости, поэтому у больных нередко отмечается гипергидратация. Необходимо заметить, что применение стандартных глюкозосодержащих растворов для перитонеального диализа несет в себе риск гиперлипидемии и, как следствие, более быстрого развития атеросклероза. Наконец, при перитонеальном диализе возможны трудности при определении пациентом объема планируемой ультрафильтрации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ Контроль гликемии

В настоящее время целевой уровень HbA_{1c} у больного СД, находящегося на лечении гемодиализом, четко индивидуализирован (он зависит от возраста больного, наличия микро- и макрососудистых осложнений, риска развития тяжелых гипогликемических состояний и ожидаемой продолжительности жизни).

В среднем у большинства диализных больных целевое значение HbA_{1c} может быть 7,5-8,0%. Однако уровень HbA_{1c} зависит не только от уровня гликемии, но может изменяться в сторону снижения или повышения при различных патологических состояниях, особенно у больных на гемодиализе, что подвергает сомнению возможность точно оценивать компенсацию углеводного обмена. Следовательно, необходим максимально индивидуальный поход для определения целевых показателей гликемического контроля и выбора сахароснижающей терапии с учетом имеющихся ограничений.

Таблица 8.3. Факторы, влияющие на определение уровня гликированного гемоглобина

Повышающие	**Понижающие**
Удлинение продолжительности жизни эритроцитов. **Железодефицитная анемия.** Дефицит фолатов. Спленэктомия. Использование методики определения HbA_{1c}, учитывающей карбамилированный гемоглобин (CHb), особенно при уремии. **Почечная недостаточность.** Метаболический ацидоз. Гипертриглицеридемия. Гипербилирубинемия. Прием алкоголя, опиатов, ацетилсалициловой кислоты (аспирина•). Наличие фетального гемоглобина. Свинцовая интоксикация. Повышение скорости образования HbA_{1c}	Укорочение продолжительности жизни эритроцитов. Кровотечение (острое и хроническое). Системный гемолиз. Терапия препаратами железа и средствами, стимулирующими эритропоэз. Гемотрансфузия. Беременность. Повышение в организме витаминов С и Е. Гемоглобинопатии

У большинства больных СД, получающих лечение гемодиализом, наблюдается закономерное снижение потребности в инсулине, связанное с замедлением его деградации, снижением уровня катехоламинов и глюконеогенеза в почках, изменением питательного статуса с гипопротеинемией.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Поддержание гликемии в целевых значениях у больных СД, находящихся на лечении программным гемодиализом, представляет значительные трудности, связанные с усилением инсулинорезистентности при почечной недостаточности (уремическая инсулинорезистентность), частыми интрадиализными гипоглике-миями с постдиализной гипергликемией, гастроинтестинальной формой автономной нейропатии и выраженным снижением выделительной функции почек (олигоанурия).

Низкое содержание ионизированного кальция во внеклеточной жидкости и жидкой части плазмы крови при азотемии увеличивает выброс в кровь проин-сулина, вызывающего неспецифический пререцепторный антагонизм с инсулином с формированием инсулинорезистентности, с соответствующим повышением потребности в инсулине. Кроме того, инсулинорезистентность могут усиливать гипепродукция ПТГ с дефицитом витамина D, ожирение, наличие декстрозы (глюкозы•) в диализирующем растворе.

Развитие интрадиализной гипогликемии может быть связано с нарушением режима питания инъекцией инсулина перед процедурой гемодиализа и с потерей глюкозы во время ее проведения через полупроницаемую мембрану диализатора. Больному рекомендуется прием пищи с содержанием углеводов перед сеансом гемодиализа без введения инсулина на съеденные ХЕ, если гликемия перед едой составляет не более 15 ммоль/л. Установлено, что во время диализа пациенты

теряют до 100 г глюкозы. Для предупреждения гипогликемических состояний во время процедуры у больных СД используют диализат с концентрацией декстрозы (глюкозы•) 10-12 ммоль/л.

При гастропарезе после введения инсулина возникает риск развития гипогликемии, так как отсутствует постпрандиальное повышение концентрации глюкозы в плазме. Далее может развиться поздняя гипергликемии в результате высвобождения глюкозы из печени в ответ на снижение ее концентрации и в связи с более поздним всасыванием пищи после окончания действия инсулина. Пациентам с подозрением на гастропарез выполняют электрогастрографию с одновременным проведением непрерывного мониторирования гликемии. При данном исследовании можно зафиксировать отсроченный пик повышения концентрации глюкозы в плазме и корректировать время инъекции инсулина. При подтверждении наличия у больного гастроинтестинальной формы автономной нейропатии инъекция инсулина на съеденные ХЕ выполняется через 20-30 мин после приема пищи, а не перед приемом пищи.

Для больных СД на гемодиализе гипогликемическое состояние (концентрация глюкозы в плазме <3,3 ммоль/л) гораздо опаснее, чем умеренная гипергликемия, так как возможно нарушение деятельности различных систем организма.

• Гемодинамические нарушения:

◊ повышение сердечного выброса; ◊ спазм сосудов и повышение АД; ◊ увеличение ЧСС.
• Реологические нарушения:

◊ тромбоз сосудистого доступа; ◊ тромбоз коронарных сосудов (инфаркт миокарда); ◊ тромбоз сосудов мозга (ишемический инсульт); ◊ тромбоз сосудов сетчатки (потеря зрения).

• Неврологические нарушения: ◊ деменция;

◊ нарушение когнитивных функций;

◊ развитие острого психоза;

◊ развитие эпилепсии. Такие же осложнения может вызвать и относительная гипогликемия (5-8 ммоль/л), которая возникает при попытке быстро нормализовать концентрацию глюкозы в плазме из состояния выраженной гипергликемии (>15-20 ммоль/л). Опасность гипогликемии усугубляется тем, что большинство гемодиа-лизных больных СД почти полностью теряют способность распознавать ее приближение. Это чревато отсутствием у них клинических предвестников гипогли-кемического состояния, таких как потливость, головокружение, тремор, чувство голода, тахикардия и др. Нераспознаваемая гипогликемия связана с наличием автономной нейропатии, свойственной длительно текущему СД, и ее утяжелением при терминальной стадии почечной недостаточности. У таких больных без всяких предвестников может возникнуть тяжелое гипогликемическое состояние с потерей сознания, требующее немедленного введения 40% раствора декстрозы (глюкозы•) (внутривенно) или 1 мл глюкагона (внутримышечно).

У диализных больных СД с олигоанурией отсутствует «клапан безопасности», освобождающий организм от излишка глюкозы посредством полиглюкозурии. При этом выраженная гипергликемия вызывает гиперосмолярное состояние с развитием жажды, увеличением массы тела (за счет накапливаемой жидкости), гипергидратацией, угрожающей развитием отека легких и мозга. В случае развития тяжелого гиперосмолярного состояния в сочетании с кетоацидозом или без него показано дробное введение ИКД с контролем гликемии каждые 30 мин. За одну инъекцию (внутримышечно или подкожно) вводят не более 4-8 ЕД. Введение жидкости противопоказано, исключение - случаи критической гипотонии.

Для эффективного контроля гликемии, минимизации риска развития гипогли-кемий больные СД, получающие лечение гемодиализом, предпочтение должно отдаваться аналогам инсулина. Плановый мониторинг гликемии во время гемодиализа рекомендуется проводить ежечасно.

Контроль гипертонии

Гипертония при СД может быть симптоматической (особенно у больных СД 1-го типа), эссенциальной, реноваскулярной (в основном при СД 2-го типа). Высока распространенность изолированной систолической АГ вследствие атеросклероза аорты у больных СД 2-го типа. Течение АГ усиливается при превышении рекомендуемого «лимита» набора массы тела выше «сухого» веса (зависимый от объема компонент), при увеличении количества потребляемой соли (АГ при СД характеризуется высокой натриевой чувствительностью). Кроме того, может наблюдаться чрезмерная активация ренин-ангиотензиновой системы в склерозированных почках с развитием злокачественной АГ, резистентной к многокомпонентной антигипертензивной терапии, которая требует применения уже хирургических методов лечения [нефрэктомия, катетерная абляция симпатического сплетения почечной артерии (почечная денервация)]. Трудность контроля АГ у диализных больных СД также обусловлена наличием ортостатической гипотонии, что связано с характерным для СД осложнением - кардиоваскулярной формой автономной нейропатии (нарушение иннервации сосудов, поддерживающей их тонус при перемене положения).

У больных СД во время гемодиализа часто может наблюдаться гипотония, вплоть до коллапса. Это тоже обусловлено автономной нейропатией, снижающей чувствительность рецепторов сосудов к воздействию катехоламинов, что влечет за собой выраженное снижение АД при проведении ультрафильтрации даже в небольшом объеме. У больных без диабета уменьшение объема циркулирующей жидкости вызывает активацию симпатической нервной системы и повышение тонуса сосудов, что предупреждает

https://t.me/medicina_free

развитие гипотонии. Хотя у части больных СД, в частности СД 1-го типа, АГ приобретает синдиализный характер, требующий приема антигипертензивных препаратов перед процедурой диализа.

При эффективном гемодиализе АГ может быть полностью контролируемой. Однако большинство больных СД на гемодиализе принимают антигипертен-зивные препараты как для снижения АД, так и с кардиопротективной целью, в частности β-адреноблокаторы. Больные могут принимать практически все группы антигипертензивных препаратов. Препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотен-зину (БРА) II должны предписываться в зависимости от уровня калия сыворотки до диализа и в междиализный период. Препараты должны назначаться с учетом времени проведения диализа. Часто перед сеансом диализа у больных прием антигипертензивных препаратов отменяется или снижается их дозировка для профилактики гипотонии во время гемодиализа. Отмена антигипертен-зивных препаратов или редукция дозировки после проведения гемодиализа также приемлемы при наличии у больного длительной постдиализной гипотонии. Контроль гипертонии во время проведения сеанса гемодиализа возможен путем профилирования уровня натрия в диализирующем растворе - повышение или понижение его концентрации в зависимости от уровня АД больного. Значения АД у диализных больных СД до диализа и между сеансами не должны отличаться от рекомендованных для популяции больных СД и с поражением почек - не более 130/80-90 мм рт.ст. Необходимо избегать гипотонических

состояний, представляющих риск со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) и развития тромбоза сосудистого доступа.

Коррекция анемии

Анемия (нефрогенная анемия) является одним из основных проявлений почечной недостаточности и имеется практически у всех больных СД, находящихся на лечении программным гемодиализом. Анемия вызывает не только снижение толерантности к физическим и умственным нагрузкам, трудоспособности и качества жизни больного, но и является одним из факторов риска развития сердечнососудистых осложнений.

Ведущим звеном в патогенезе анемии у диализных больных СД является неадекватная выработка гормона эритропоэтина почками в ответ на анемию (гипоксию) - уровень эритропоэтина в крови остается в пределах нормальных значений, т.е. не соответствует пониженному значению гемоглобина.

Другими причинами недостаточной продукции эритропоэтина почками у больных ДН считаются:

- нарушение транскрипции гена эритропоэтина вследствие дисфункции фактора, индуцируемого гипоксией-1α;
- влияние гипергликемии на состояние реологии крови в сторону повышения ее вязкости, с деформацией эритроцитов, развитием склонности к адгезии, которые в совокупности с неферментным гликированием мембраны эритроцитов, с нарушением ее проницаемости и накоплением конечных продуктов гликирования на мембране снижают продолжительность жизни эритроцитов и способствуют нарушению их функциональных способностей;
- автономная нейропатия, приводящая к нарушению механизма обратной связи между оксигенацией ткани почек и синтезом эритропоэтина;
- системное воспаление и атеросклероз и связанное с ним образование провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-α, интер-лейкин-1α, -1β, -6, интерферон γ и др.), имеющих различное влияние на эритро-поэз, начиная от обмена железа и заканчивая образованием эритропоэтина;
- оксидативный стресс, при котором реактивные метаболиты кислорода могут индуцировать деградацию фактора, индуцируемого гипоксией-1α, тем самым отрицательно влиять на ответ перитубулярных клеток на гипоксию и продукцию эритропоэтина и обладать прямым токсическим действием на клетки-предшественники эритропоэза.

Нефрогенная анемия характеризуется как гипопролиферативная, нормоци-тарная и нормохромная с ретикулоцитопенией. Почечная анемия наиболее часто сопровождается развитием дефицита железа и может быть и гипохромной. Присутствие при уремии гемолитического компонента сокращает время жизни эритроцитов.

Критерием диагностики анемии у больных СД с поражением почек и у больных на гемодиализе является снижение гемоглобина <130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин.

Лечение почечной анемии проводится с использованием эритропоэз-стимулирующими средствами. Основной причиной снижения ответа на лечение препаратами рч-ЭПО является дефицит запасов железа в организме. Контроль показателей обмена железа и при необходимости его восполнение должны проводиться до и на фоне терапии средствами, стимулирующими эритропоэз. Целевые значения ферритина крови составляют 200-500 нг/мл, насыщения трансферри-

на - 20-30%.

Противоанемическую терапию у больных СД на гемодиализе начинают при уровне гемоглобина крови от 90-100 г/л, для предотвращения падения гемоглобина крови менее 90 г/л. Наиболее приемлемым значением гемоглобина крови считается его уровень не выше 110-115 г/л.

На современном этапе основным принципом коррекции анемии является индивидуальный подход к каждому больному с установлением наиболее соответствующего для конкретного больного уровня гемоглобина крови в зависимости от возможности улучшения качества его жизни, максимального снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и тромбоза сосудистого доступа. Средства, стимулирующие эритропоэз, должны назначаться в наименьшей дозе, достаточной для поддержания индивидуального уровня гемоглобина, при котором нет необходимости в проведении гемотрансфузии.

Коррекция минерально-костных нарушений

Почки играют ведущую роль в регуляции минерально-костного обмена, нарушение которого развиваются уже на начальных стадиях снижения функции почек. При терминальной стадии почечной недостаточности резко снижена экскреция фосфора, потребляемого с пищей, почками.

Ведущими гормонами, регулирующими гомеостаз фосфора в крови, являются ПТГ, вырабатываемый паращитовидными железами, и фактор роста фибробла-стов-23, продуцируемый остеобластами и остеоцитами в костях. Гиперпродукция этих фосфатурических гормонов наблюдается уже на додиализной стадии снижения почечной функции - выявляется так называемый

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

вторичный гиперпаратире-оз. Большинство диализных больных СД страдают вторичным гиперпаратирео-зом, требующим консервативного или хирургического лечения.

Однако, по современным представлениям, инициатором развития вторичного гиперпаратиреоза может явиться фибробласт-23, повышенная продукция которого уже на ранних стадиях ХБП подавляет образование кальцитриола почками и тем самым запускает механизм «гипокальцемия - гиперпродукция ПТГ». Считается, что повышение концентрации циркулирующего фибробласта-23 при снижении фильтрационной функции почек имеет и ретенционный характер, так как катаболизм и деградация фибробласта-23 происходят в почечной ткани. Необходимо отметить, что у больных, находящихся на лечении диализом, его уровень в крови превышает физиологический в 1000 раз.

В склерозированных почках отмечается выраженное снижение активности 1α-гидроксилазы, конвертирующей 25-гидроксихолекальциферол в активную форму витамина D_3 - кальцитриол. Это вызывает снижение абсорбции кальция в кишечнике с развитием гипокальциемии, которая, в свою очередь, стимулирует продукцию ПТГ. Результатом действия ПТГ должно являться повышение концентрации кальция в крови и снижение содержания кальция в костях (деминерализация костного матрикса) и фосфора в крови (при более сохранной функции почек).

Все эти патологические процессы вызывают круговорот нарушений минерально-костного обмена и усиление их у больных СД, находящихся на лечении программным гемодиализом, - системное смешанное поражение скелета или почечную остеодистрофию. Более того, на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза может формироваться третичный гиперпаратиреоз, когда образование ПТГ становится практически автономным уже за счет аденомы паращи-товидной железы.

Одной из ведущих позиций в комплексе лечебно-диетических мероприятий является контроль уровня фосфора в крови у диализных больных СД. Целевое значение фосфора в крови не должно превышать 1,45 ммоль/л.

Основными мерами, позволяющими корригировать гиперфосфатемию, являются:

• эффективный гемодиализ;

• гипофосфатная диета, хотя ограничение фосфора с потребляемой пищей весьма затруднено в связи с очень высоким содержанием фосфатов в современных продуктах и напитках, отсутствием в описании содержимого продовольственного товара массы фосфатов. Наличие в белковой пище фосфатов вынуждает к ограничению количества белка у диализных больных, т.е. при трудно контролируемой гиперфосфатемии необходимо учитывать фосфорно-белковый коэффициент продукта;

• назначение эффективных фосфатсвязывающих препаратов. Гипокальциемия может корригироваться проведением гемодиализа с высокой

концентрацией кальция в диализате (1,75 ммоль/л) или назначением кальцийсо-держащих фосфатбиндеров.

Основными препаратами, регулирующими уровень ПТГ, являются активный метаболит витамина D_3, синтетический аналог биологически активного витамина D (кальцитриола), кальцимиметик. Целевыми значениями ПТГ у больных на гемодиализе считается уровень от 150 до 300 пг/мл. Снижение ПТГ ниже 150 пг/мл может указывать на формирование адинамической костной болезни - трудно поддающегося лечению вида почечной остеодистрофии, характеризующегося низким обменом кости и малочисленностью остеоцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарном диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Вып. 6. - М.: Информполиграф, 2012.

2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной почечной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998- 2009 гг. // Нефрология и диализ. - 2011. - Т. 13. - № 3. - С. 33-51.

3. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек // Нефрология и диализ. - 2011. - Т. 13. - № 1. - С. 150-

264.

4. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. - М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007.

5. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. - М.: Медицинское информационное агентство, 1999.

6. Руководство по диализу / Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило; ред. Джон Т. Даугирдас, Питер Дж. Блейк, Тодд С.Инг. 3-е изд. - Тверь: Триада, 2003.

7. Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек // Сахарный диабет. - 2013. - № 3. - С. 97-102.

8. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. - М.: Медицинское информационное агентство, 2009.

9. KDIGO 2012 clinical Practice Guideline for anemia in Chronic Kidney Disease // Kidney International supplements. - 2012. - Vol. 2. - Issue 4. - August (2).

10. United States Renal Data System: http://www.usrds.org/

Глава 9. Лазерная коагуляция сетчатки

Липатов Д.В.

СИНОНИМЫ

Лазерная фотокоагуляция. **ОБОСНОВАНИЕ**

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Лазерная коагуляция сетчатки - наиболее эффективный метод лечения диабетической ретинопатии и предупреждения слепоты. Своевременно и квалифицированно проведенная лазерная коагуляция сетчатки позволяет сохранить зрение на поздних стадиях диабетической ретинопатии у 60% больных в течение 10-12 лет и больше, если лечение начать на ранних стадиях.

ЦЕЛЬ

Лазерное воздействие направлено на прекращение функционирования новообразованных сосудов, представляющих основную угрозу развития инвалидизирующих изменений в органе зрения: гемофтальма, тракционной отслойки сетчатки, рубеоза радужки и вторичной глаукомы.

ПОКАЗАНИЯ

Абсолютные показания к проведению панретинальной лазерной коагуляции сетчатки при диабетической ретинопатии были выработаны многочисленными многоцентровыми исследованиями на основе *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study,* проведенным еще в конце прошлого века.

• Новообразованные сосуды на диске зрительного нерва более 1/4-1/3 его площади с витреальными и преретинальными кровоизлияниями или без них.

• Витреальные или преретинальные кровоизлияния в сочетании с новообразованными сосудами:

◊ любого диаметра на диске зрительного нерва или в окружающей зоне меньше одного его диаметра;

◊ диаметром более 1/2 диска зрительного нерва в любом месте сетчатки. **Относительные показания**

• Неоваскуляризация угла передней камеры с сопутствующей пролиферативной диабетической ретинопатией или без нее.

• Образование новых сосудов в радужке и сетчатке с витреаль-ными и преретинальными кровоизлияниями или без них.

Возможные показания

• Пролиферативная диабетическая ретинопатия средней степени:

◊ новообразованные сосуды на диске зрительного нерва или в окружающей зоне меньше одного его диаметра менее $^1/_4$-$^1/_3$ его;

◊ новообразованные сосуды на сетчатке площадью более одного диаметра диска зрительного нерва без витреальных или преретинальных кровоизлияний;

◊ новообразованные сосуды на сетчатке площадью менее одного диаметра диска зрительного нерва с витреальными или преретинальными кровоизлияниями.

• Препролиферативная диабетическая ретинопатия тяжелой степени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

• Выраженная геморрагическая активность на глазном дне.

• Глиоз III-IV степени с тракционным синдромом.

• Недостаточная прозрачность сред глаза.

• Низкая (<0,1) острота зрения - относительное противопоказание. **ПОДГОТОВКА**

Перед проведением операции пациента информируют о том, что лечение направлено не на восстановление нормальной остроты зрения, а на предотвращение его дальнейшего снижения.

МЕТОДИКА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ УХОД

Используют следующие основные методы лазерной фотокоагуляции:

• **локальный** - нанесение коагулятов в местах просвечивания флуоресцеина натрия при проведении ангиографии, в участках микроаневризм, мелких кровоизлияний, экссудатов;

• **барьерный** (рис. 9.1, см. цв. вклейку) - нанесение мелких коагулятов пара-макулярно в несколько рядов, применяют при препролиферативной диабетической ретинопатии в сочетании с отеком области пятна *(macula).*

• **панретинальный** (рис. 9.2, см. цв. вклейку) - коагуляты наносят практически по всей площади сетчатки, исключая макулярную область, применяют в основном при пре- и пролиферативной стадии диабетической ретинопатии.

Методика панретинальной лазерной коагуляции сетчатки как способа лечения пролиферативной диабетической ретинопатии была разработана и предложена американскими офтальмологами в 1968 г. Основная ее цель - регресс новообразованных сосудов или по меньшей мере стабилизация пролиферативного процесса. Более чем 35-летний опыт применения лазерной коагуляции сетчатки показал, что панретинальное воздействие с образованием малого числа (200-500) мелких коагулятов (50-100 мкм) неэффективно на пролиферативной стадии процесса. Поскольку такая «щадящая» методика не влияет на развитие процесса, ее в настоящее время использовать не рекомендуют. Обычно современную панретинальную лазерную коагуляцию сетчатки выполняют за 3-4 сеанса (проведение ее одномоментно увеличивает вероятность осложнений) - формируют минимум 1500 коагулятов диаметром 250-500 мкм на расстоянии 1,5 их диаметра друг от друга.

Более активная тактика - формирование за 1-й сеанс минимум 800-1000 коагулятов с последующим добавлением того же количества за 2-й (как правило, через неделю) - показана при:

• быстром развитии процесса на другом глазу;

• быстропрогрессирующей пролиферации на фоне СД 1-го типа;

• новообразованных сосудах диска зрительного нерва или переднего отрезка глаза.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В конце XX в. офтальмологи практически отказались от распространенной ранее методики локальной коагуляции новообразованных сосудов как самостоятельного вида лечения пролиферативной диабетической ретинопатии. В настоящее время рекомендуют проводить прямую лазеркоагуляцию новообразованных сосудов сетчатки небольшого размера (менее трех диаметров диска зрительного нерва). При условии отсутствия в облучаемой зоне отслойки задней пограничной мембраны стекловидного тела. Указанный способ - не альтернатива лечения про-лиферативной диабетической ретинопатии, его применяют одновременно с панре-тинальной лазерной коагуляцией сетчатки.

Зарубежные специалисты рекомендуют основной объем лазерного воздействия проводить на средней периферии сетчатки, оставляя свободной зону заднего полюса глаза. Коагуляция области между темпоральными аркадами показана:

• только при необходимости массивного дополнительного лазерного лечения резистентного или быстропрогрессирующего пролиферативного процесса;

• диабетической макулопатии еще до начала панретинальной лазерной коагуляции сетчатки;

• макулярном отеке после панретинальной лазерной коагуляции сетчатки. Важную роль в лечении пролиферативной диабетической ретинопатии играют

последующие осмотры и при необходимости дополнительные сеансы лазерного лечения. Как правило, первый осмотр после панретинальной лазерной коагуляции сетчатки проводят через месяц. Далее их частоту определяют индивидуально в зависимости от тяжести пролиферативного процесса - посещение каждые 1-3 мес.

Таким образом, правильно выполненная на ранней стадии пролиферативного процесса панретинальная лазерная коагуляция сетчатки - эффективный метод лечения диабетической ретинопатии. Число коагулятов, их диаметр и энергию воздействия на сетчатку определяют каждому пациенту индивидуально в соответствии с уже упомянутыми выше рекомендациями *Diabetic Retinopathy Study* и *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*.

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

По данным разных авторов, эффективность панретинальной лазерной коагуляции сетчатки составляет 60-85%. С ее помощью достигают стабилизации процесса на многие годы. Эффективность лазерного лечения при передней пролиферации (рубеозе радужки) также достаточно высока (около 70%), если выполнена панре-тинальная лазерная коагуляция сетчатки большого объема.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Риск осложнений лазерной коагуляции сетчатки прямо пропорционален длительности лечения и интенсивности коагуляции. Осложнения могут затрагивать практически все структуры глазного яблока.

Роговица. Возможно развитие быстропроходящего отека эпителия (чаще при панретинальной лазерной коагуляции). Для ускорения процесса заживления можно назначить капли с глицеролом.

Передняя камера. Наиболее серьезное осложнение - закрытие угла передней камеры с повышением внутриглазного давления. Чаще возникает при панрети-нальной лазерной коагуляции, так как большое количество энергии может приводить к отслойке собственно сосудистой оболочки *(chorioidea)* и отеку ресничного тела. В случае возникновения блока отменяют сеансы коагуляции до нормализации внутриглазного давления, рекомендуют гипотензивную и дегидратационную терапию.

Радужная оболочка. При нанесении коагулятов большого диаметра часть энергии может передаваться радужной оболочке, обусловливая возникновение ирита. В таком случае возможны образование задних синехий и деформация зрачка. Курс лазерной коагуляции прерывают, назначают глюкокортикоиды и мидриа-тики в каплях.

Хрусталик. Некоторые авторы отмечают, что при коагуляции узким лазерным пучком возможно развитие катаракты.

Стекловидное тело. Возможно появление помутнений, взвеси пигмента или экссудата, наблюдают сокращение задней пограничной мембраны стекловидного тела, что может приводить к его отслойке там же. Одно из самых частых осложнений пролиферативной диабетической ретинопатии - рецидивирующие кровоизлияния в стекловидное тело (рис. 9.3, см. цв. вклейку) с грубыми деструктивными и пролиферативными изменениями. Наиболее радикальный и эффективный метод лечения гемофтальма при диабетической ретинопатии - трансци-лиарная витреоретинальная хирургия. Однако, несмотря на очевидный прогресс, актуален вопрос о способах профилактики послеоперационных осложнений [самая популярная в настоящее время мера - выполненная в ходе операции панрети-нальная и отграничительная (вокруг дефектов), лазерная коагуляция сетчатки].

Сетчатка. Лазерное лечение вызывает множественные повреждения сетчатки и может сопровождаться ее отслойкой, появлением кровоизлияний, развитием кистовидного отека пятна, нарушением перфузии диска зрительного нерва. Клинические проявления указанных процессов: снижение остроты, появление дефектов поля зрения и ночная слепота. Развитие кровоизлияний возможно при использовании узкого лазерного пучка высокой интенсивности, когда диаметр сосуда превышает диаметр коагулята (такое часто бывает при воздействии на новообразованные сосуды). Дефекты поля зрения могут возникать при повреждении артериол сетчатки с последующей их облитерацией или при коагуляции нервных волокон. При неспокойном поведении больного, когда он не фиксирует взор, возможно повреждение лазерным пучком области центральной ямки с неминуемым резким снижением остроты зрения. При лечении отслойки пигментного эпителия в нем может возникнуть отверстие, через него жидкость проникает под нейроэпителий и отслаивает его. Отслойка сетчатки - одно из наиболее тяжелых осложнений лечения - чаще всего возникает при панретинальном воздействии. При лазерной коагуляции области глиоза и фиброза происходит сокращение соединительной ткани, что приводит к тракционной отслойке сетчатки. В связи с этим выраженный глиоз и фиброз - противопоказания к подобному лечению. При незначительном глиозе во время операции его нужно обходить. Регматогенная отслойка сетчатки возможна при большой мощности лазерного луча (возникают ее разрывы). Панретинальная лазерная коагуляция с захватом крайней периферии может привести к нарушению темновой адаптации (чаще встречают при диабетической ретинопатии).

Зрительный нерв. Прямое воздействие на диск зрительного нерва (при коагуляции новообразованных сосудов) может привести к его ишемии и резкому снижению остроты зрения.

Пигментный эпителий и собственно сосудистая оболочка *(chorioidea)*. Коагуляция узким пучком большой мощности может приводить к разрывам мембраны Бруха и кровоизлияниям в сетчатку и стекловидное тело из сосудистой оболочки. Если кровоизлияние происходит во время сеанса лазерной коагуляции, то следует надавить контактной линзой на глаз, чтобы вызвать

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

повышение внутриглазного давления. Через месяцы или годы после лазерного лечения возможна прогрессирующая атрофия пигментного эпителия в облученных местах. Лазерная

коагуляция может приводить к острой окклюзии сосудов собственно сосудистой оболочки с последующим некрозом и атрофией наружных слоев сетчатки. Обычно указанное осложнение встречают при коагуляции средней периферии пучком большой мощности.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

В последнее время активно разрабатываются и внедряются новые методы лечения диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека, применение которых в сочетании со стандартным лечением улучшает отдаленный прогноз. В клинической практике стали доступны средства, блокирующие сосудистый эндо-телиальный фактор роста, являющийся ключевым звеном в механизме как неовас-куляризации, так и сосудистой гиперфильтрации в сетчатке. Интравитреальный способ введения препаратов антисосудистого эндотелиального фактора роста используется как эффективный способ доставки лекарства непосредственно к сетчатке. В настоящее время в России единственным зарегистрированным препаратом для этого лечения является ранибизумаб (торговое название «Луцентис», фирма «Новартис», Швейцария).

В далеко зашедших случаях пролиферативной диабетической ретинопатии показано хирургическое лечение (трансцилиарная витрэктомия с удалением новообразованной ткани, кровоточащих сосудов и в некоторых случаях задней пограничной мембраны).

Раздел III. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Глава 10. Сахарный диабет

ВВЕДЕНИЕ

Майоров А.Ю.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, возникающей в результате дефекта секреции инсулина, действия инсулина или совместного воздействия факторов.

КОД ПО МКБ-10

• E10-E14.

Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов: глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. В развитии диабета участвуют несколько патогенетических процессов: от аутоиммунного повреждения β-клеток поджелудочной железы с развитием в последующем абсолютного дефицита инсулина до нарушений, вызывающих развитие резистентности периферических органов-мишеней к действию инсулина. Основой нарушений метаболизма углеводов, жиров и белков при диабете считают недостаточность действия инсулина в тканях-мишенях. Недостаток действия инсулина - результат неадекватной секреции инсулина и/или сниженного тканевого ответа на инсулин. Нарушение секреции инсулина и дефекты его действия часто сосуществуют у одного и того же больного, и неясно, какое нарушение является первичной причиной гипергликемии.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Этиологическая классификация сахарного диабета[1] (ВОЗ, 1999-2013)

• **1-й тип** (деструкция β-клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности):

◊ иммуноопосредованный; ◊ идиопатический.

• **2-й тип** (с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с пре-

[1] По мере открытия новых подтипов они будут реклассифицированы в пределах собственной категории.

имущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее).

• **Другие специфические типы:**

◊ генетические дефекты функции β-клеток;
◊ генетические дефекты действия инсулина;

◊ заболевания экзокринной части поджелудочной железы;

◊ эндокринопатии;

◊ индуцированные ЛС или химическими веществами; ◊ инфекции;

◊ необычные формы иммунологически опосредованного диабета; ◊ другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом.

• **ГСД** (возникает во время беременности[1]).

СИМПТОМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

• Полиурия.

• Полидипсия.

• Снижение массы тела, иногда с полифагией.

• Зуд кожи и слизистых оболочек.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

• Снижение остроты зрения.

• Ухудшение роста.

• Восприимчивость к инфекциям.

ОСТРЫЕ, УГРОЖАЮЩИЕ ЖИЗНИ ОСЛОЖНЕНИЯ ДИАБЕТА

• Гипергликемия с кетоацидозом.

• Гиперосмолярный синдром без кетоза.

• Лактатацидоз.

• Гипогликемические состояния.

ДИАГНОСТИКА

В России приняты критерии диагностики СД, предложенные экспертами ВОЗ в 1999 г. и дополненные в 2013 г. (табл. 10.1).

Таблица 10.1. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (Всемирная организация здравоохранения, 1999-2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	цельная капиллярная кровь	венозная плазма
Норма		
Натощак и	<5,6	<6,1
через 2 ч после ПГТТ	<7,8	<7,8
СД		
Натощак**, или	≥6,1	≥7,0
через 2 ч после ПГТТ**, или	≥11,1	≥11,1
случайное определение***	≥11,1	≥11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) и	<6,1	<7,0
через 2 ч после ПГТТ	≥7,8 <11,1	≥7,8 <11,1

[1] Кроме манифестного СД.

Окончание табл. 10-1

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	цельная капиллярная кровь	венозная плазма
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и	≥5,6 <6,1	≥6,1 <7,0
через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	<7,8	<7,8
Норма у беременных		
Натощак, или		<5,1
через 1 ч после ПГТТ, или		<10,0
через 2 ч после ПГТТ		<8,5
гсд		
Натощак, или		≥5,1 <7,0
через 1 ч после ПГТТ, или		≥10,0
через 2 ч после ПГТТ		≥8,5 <11,1

* Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы. ** Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами. Диагноз ГСД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.

*** При наличии классических симптомов гипергликемии.

Перевод глюкозы крови из ммоль/л в мг/дл:

ммоль/л×18,02=мг/дл.

Натощак - уровень глюкозы утром после предварительного голодания в течение не менее 8 ч и не более 14 ч.

Случайное - уровень глюкозы в любое время суток независимо от времени приема пищи.

ПГТТ - в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза.

Правила проведения ПГТТ: ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8-14 ч (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30-50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г декстрозы моногидрата, растворенных в 250-300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г декстрозы моногидрата) на 1 кг массы тела, но не более 75 г (82,5 г). В процессе теста не разрешается курение. Через 2 ч осуществляется повторный забор крови.

Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0-4 °С, или быть взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия).

ПГТТ не проводится на фоне:

• острого заболевания;

https://t.me/medicina_free

• кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, β-адреноблокаторы и др.).

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA_{1c} для диагностики СД.

В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA_{1c} ≥6,5% (48 ммоль/моль).

Исследование должно быть выполнено с использованием метода определения HbA_{1c}, сертифицированного в соответствии с *National Glycohemoglobin Standardization Program* или *International Federation of Clinical Chemists* и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в *Diabetes Control and Complications Trial.*

Нормальным считается уровень HbA_{1c} до 6,0% (42 ммоль/моль).

Перевод HbA_{1c} из процентов в ммоль/моль:

(HbA_{1c}, %×10,93) -23,5=HbA_{1c} ммоль/моль. Перевод HbA_{1c} из ммоль/моль в проценты:

(0,0 915×HbA_{1c} ммоль/моль) +2,15=HbA_{1c}, %.

ХРОНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ДИАБЕТА

• Ретинопатия с возможным развитием слепоты.

• Нефропатия, приводящая к почечной недостаточности.

• Периферическая нейропатия с риском образования язв нижних конечностей и ампутации, а также сустава Шарко.

• Синдром диабетической стопы, приводящий к развитию гангрены и ампутации.

• Автономная нейропатия, вызывающая гастроинтестинальные, урогениталь-ные, сердечно-сосудистые симптомы и половую дисфункцию.

Гликирование тканевых белков и других макромолекул и избыток продуктов полиолового пути утилизации глюкозы стоят в ряду механизмов, ведущих к повреждению тканей в результате хронической гипергликемии. Среди больных диабетом высока частота атеросклеротических поражений сосудов сердца, периферических и церебральных сосудов. Часто у больных диагностируют гипертонию, нарушения метаболизма липопротеидов и пародонтоз. Эмоциональное и социальное влияние диабета и потребности лечения могут вызвать существенную психосоциальную дисфункцию у больных и членов их семей. Подавляющее большинство случаев диабета относится к СД 1-го и 2-го типа.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

СД 1-го типа (2-го типа) или **СД вследствие** (указать причину).

• **Диабетические микроангиопатии:**

◊ ретинопатия (указать стадию на правом глазу, на левом глазу);

◊ состояние после лазеркоагуляции сетчатки или оперативного лечения

(если проводились) от ... года; ◊ нефропатия (указать стадию альбуминурии и ХБП).

• **Диабетическая нейропатия** (указать форму).

• **Синдром диабетической стопы** (указать форму).

• **Диабетическая нейроостеоартропатия** (указать стадию).

• **Диабетические макроангиопатии:** ◊ **ИБС** (указать форму);

◊ **хроническая сердечная недостаточность** (указать функциональный класс);

◊ **цереброваскулярные заболевания** (указать какие); ◊ **хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей** (указать стадию).

• **Сопутствующие заболевания,** в том числе: ◊ **Ожирение** (указать степень);

◊ **АГ** (указать степень, риск сердечно-сосудистых осложнений); ◊ **дислипидемия.**

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО И 2-ГО ТИПА

Они отражены в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД (Москва, 2015).

В настоящее время в России приняты индивидуальные цели лечения для показателей контроля углеводного обмена. Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии (табл. 10.2). В связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в формулировке диагноза у взрослых пациентов нецелесообразны.

Таблица 10.2. Индивидуализированный выбор целей терапии по гликированному гемоглобину*

	Возраст или ожидаемая продолжительность жизни		
	молодой	**средний**	**пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни <5 лет**
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии**	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам. ** Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3 и выше, деменция.

Данным целевым уровням HbA_{1c} будут соответствовать следующие целевые значения глюкозы плазмы (табл. 10.3).

Таблица 10.3. Соответствие целевого уровня гликированного гемоглобина целевым значениям пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы*

HbA_{1c}, %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

У беременных женщин с СД цели лечения более строгие (табл. 10.4). **Таблица 10.4.** Терапевтические цели при сахарном диабете у беременных

HbA_{1c}, %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой/перед сном/3 ч, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 1 ч после еды, ммоль/л
<6,0	<5,1	<7,0

У детей цели лечения показаны в табл. 10.5.

Наряду с гликемическим контролем следует уделять внимание терапевтическим целям в отношении уровня липидов крови и АД (табл. 10.6, 10.7).

Таблица 10.5. Терапевтические цели при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков. Целевые показатели гликемического контроля (адапт. ISPAD, 2014)

Уровень контроля	Идеальный	Оптимальный (компенсация)	Субоптимальный (субкомпенсация)	Высокий риск осложнений (декомпенсация)
Клиническая оценка				
Повышенная глюкоза плазмы	Не повышена	Нет симптомов	Полиурия, полидипсия, энурез	Нечеткое зрение, плохой набор массы тела, задержка пубертата, плохая посещаемость школы, кожные и генитальные инфекции, признаки сосудистых осложнений
Низкая глюкоза плазмы	Не низкая	Нет тяжелых гипогликемий	Эпизоды тяжелой гипогликемии (потеря сознания и/или судороги)	Эпизоды тяжелой гипогликемии (потеря сознания и/или судороги)
Биохимическая оценка				
Глюкоза плазмы натощак или до еды, ммоль/л	3,6-5,6	4-8	>8	>9
Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л	4,5-7,0	5-10	10-14	>14
Глюкоза плазмы перед сном, ммоль/л	4,0-5,6	6,7-10	<4,2 или >9	<4,0 или >11
Глюкоза плазмы ночью, ммоль/л	3,6-5,6	4,5-9	<4,2 или >9	<4,0 или >11
HbA_{1c}, %	<6,5	<7,5	7,5-9	>9,0

Таблица 10.6. Целевые уровни показателей липидного обмена

Показатели	Целевые значения, ммоль/л*
	мужчины женщины
Общий холестерин	<4,5
Холестерин ЛПНП. Для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или ХБП с 3а и более	<2,5** <1,8**
Холестерин ЛПВП	>1,0 >1,3
Триглицериды	<1,7

* Перевод из ммоль/л в мг/дл:

Общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП: ммоль/л × 38,6 = мг/дл. Триглицериды: ммоль/л × 88,5 = мг/дл.

** Или снижение холестерина ЛПНП на 50% и более от исходного уровня при отсутствии достижения целевого уровня.

Таблица 10.7. Целевые уровни показателей артериального давления

Показатели	Целевые значения, мм рт.ст.
Систолическое АД При наличии ХБП 3а	>120* и ≤140 >120* и ≤130
Диастолическое АД	>70* и ≤85

* На фоне антигипертензивной терапии.

САМОКОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ

Самоконтроль гликемии в настоящее время рассматривается как важная часть эффективного лечения СД. Это неотъемлемый компонент терапии у больных, получающих инсулинотерапию. Рекомендуемая частота самоконтроля для больных на многократных инъекциях инсулина не менее 4 раз в день. Для других терапевтических категорий частота самоконтроля должна

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

определяться в соответствии с актуальными терапевтическими целями и индивидуальными потребностями больных. В наибольшей мере нуждаются в самоконтроле гликемии пациенты с недавно выявленным диабетом, больные, ведущие неупорядоченный образ жизни или склонные к частым гипогликемиям, а также лица с повышенной мотивацией на достижение жесткого контроля уровня гликемии.

Самоконтроль позволяет больному оценивать изменения гликемии в реальном времени и обеспечивает обратную связь, необходимую для своевременной коррекции факторов образа жизни, а подчас и медикаментозной терапии (например, адаптация дозы инсулина перед едой). Результаты самоконтроля используются врачом для оценки эффективности и безопасности терапии, определения актуальных целей в обучении больных и т.д. Самоконтроль возможен только в тех случаях, когда пациент готов к его систематическому проведению, ведению записей в дневнике, способен понять значение результатов измерений гликемии и соответствующим образом изменять свое поведение.

Анализ глюкозурии не требует больших расходов, но в настоящее время практически не применяется, так как имеет ограниченную ценность. Отсутствие глюкозы в пробах мочи является показателем того, что ее концентрация в крови ниже порога почечной экскреции; обычно это имеет место при уровне гликемии порядка 10 ммоль/л (180 мг%). Положительные результаты определения глюкозы в моче не позволяют провести различие между умеренным и значительным повышением ее концентрации в крови, а отрицательные результаты - дифференцировать нор-могликемию и гипогликемию.

ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ

Даже при максимально полном применении арсенала современных медикаментозных и технических средств эффективность лечения СД низка, если отсутствует компонент активного и грамотного участия пациента в терапевтическом процессе. Результаты лечения диабета в большой мере зависят от поведения больного, так как именно он изо дня в день реализует план контрольных и лечебных мероприятий, назначенных врачом. Известно, что 95% всей диабетологической помощи больные оказывают себе самостоятельно. Следование терапевтическому режиму при СД является трудной задачей. Технически сложные контрольные и лечебные мероприятия (инсулинотерапия, самоконтроль гликемии и т.д.) проводятся больным на повседневной основе и существенным образом затрагивают образ жизни (питание, физическая активность). Практика лечения диабета требует от больного многих специальных знаний и навыков, а также умения принимать решения медицинского характера. Например, как спланировать прием пищи, если больной вне дома, сколько инсулина вводить в конкретной ситуации, как купировать гипогликемию и т.д.

Для освоения таких умений необходима специальная подготовка с участием медицинских профессионалов - терапевтическое обучение больных. Принципиальной целью обучения является оказание терапевтического эффекта наряду с другими лечебными мероприятиями (фармакологическими и т.д.).

В 1998 г. был опубликован отчет рабочей группы ВОЗ, посвященный этому новому самостоятельному направлению в медицине. В нем приводится список заболеваний и состояний, при которых обучение составляет существенную часть терапевтического процесса СД; его последствия и коморбидные состояния (ожирение, АГ, ИБС, состояние после ампутации конечностей, почечная недостаточность, диализ) представляют его значительную часть.

Методологической основой обучения являются специально разрабатываемые структурированные программы. Структура программы подразумевает четкую регламентацию объема и определенную последовательность изложения. Для каждого раздела формулируются учебные цели и оговаривается необходимый набор наглядных материалов, а также педагогических приемов, направленных на усвоение, повторение и закрепление знаний и навыков.

В разработке структурированных программ участвуют специалисты-эндокринологи (диабетологи), имеющие подготовку в области терапевтического обучения больных СД. Желательно также участие педагогов и психологов. Программа обучения является универсальной моделью, позволяющей проводить адаптацию к условиям конкретного региона или медицинского учреждения. В процессе такой адаптации не должно возникать противоречий с рекомендациями ВОЗ и отечественными стандартами терапии СД.

Обучающие программы адресованы конкретному контингенту больных. Обучение проводится по структурированным программам отдельно для следующих категорий больных:

• больные СД 1-го типа;

• больные СД 2-го типа на диете и пероральных препаратах;

• больные СД 2-го типа, получающие инсулин;

• дети и подростки, больные СД, и их родственники;

• беременные, больные СД;

• больные СД 1-го типа на помповой инсулинотерапии.

Важнейшей особенностью ведения больных СД является смещение акцента с традиционного «курсового» лечения больного в стационаре на длительное амбулаторное наблюдение. Пациент не может постоянно находиться под непосредственным медицинским контролем, он выполняет врачебные рекомендации самостоятельно. В данной ситуации обучение становится тем базисом, без которого эффективный контроль заболевания невозможен, причем рамки обучения расширяются и, помимо традиционной «школы», охватывают всю систему поликлинического ведения больного. Обучение не является изолированной частью медицинской помощи и должно проводиться при каждом контакте больного с обслуживающими его специалистами. Первостепенное значение для планирования обучения больных диабетом имеет оценка их индивидуальных потребностей, тогда как его содержание в целом определяется потребностями обслуживаемой популяции. Практическая реализация указанных рекомендаций возможна лишь силами медицинского персонала, подготовленного в области принципов обучения больных и стратегий изменения образа их жизни.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-ГО ТИПА

Смирнова О.М., Кононенко И.В.

СД 1-го типа обусловлен деструкцией β-клеток поджелудочной железы, приводящей к абсолютному дефициту инсулина.

t.me/medicina_free

КОД ПО МКБ-10

• Е10 Инсулинзависимый сахарный диабет. **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

По данным ряда эпидемиологических исследований, распространенность СД 1-го типа в общей популяции больных СД составляет 7-10%, а заболеваемость не превышает 40,0 на 100 000 населения соответствующего возраста, в основном среди детей до 15 лет. Распространенность СД 1-го типа в разных странах Европы существенно отличается. В России в 2015 г. зарегистрировано более 340 000 больных СД 1-го типа, что составляет около 8,5% общего количества больных СД (4,1 млн). Распространенность СД 1-го типа у детей выросла за последние 5 лет на 15,79%, у подростков - на 26,1%, у взрослых - на 16,9%. Ежегодный прирост распространенности СД 1-го типа у детей составил 3,14%, у подростков - 5,22% и несколько меньше у взрослых - 3,38%. Как и во всем мире, в России увеличение численности больных СД наблюдается в основном за счет лиц, страдающих СД 2-го типа.

ПРОФИЛАКТИКА

Ни один из известных методов лечения СД 1-го типа не позволяет излечивать больных. Поэтому единственный способ снижения заболеваемости СД 1-го типа - первичная профилактика болезни у лиц с высоким генетическим риском. Ее цель - предупреждение развития или замедление (блокирование) уже начавшейся аутоиммунной реакции против собственных β-клеток. Профилактику следует проводить тем лицам, у которых обнаруживают молекулярно-генетические маркеры (комбинации аллелей *HLA-DQA1-DQB1)*. Выявление лиц в доклиническом периоде СД 1-го типа основано на определении иммунологических (аутоантител к различным структурам β-клетки) и гормонально-метаболических (уровень С-пептида, отсутствие ранней фазы секреции инсулина, определение HbA_{1c}) маркеров.

Выделяют три уровня профилактики.

• Первичная проводится в группах высокого генетического риска, когда еще не развился аутоиммунный процесс в β-клетках. Чаще такие программы проводятся в популяциях с высокой частотой заболевания.

• Вторичная проводится при появлении признаков инсулита, начавшейся аутоиммунной реакции.

• Третичная: сохранение и восстановление секреции инсулина, а в дальнейшем отсрочка острых и хронических осложнений СД.

Современные подходы к профилактике включают следующее.

• Исключение влияния экзогенных факторов: предупреждение внутриутробных вирусных инфекций, а также вирусных инфекций у детей и подростков (краснуха, корь, паротит, ветряная оспа и др.), исключение из рациона детей грудного возраста питательных смесей, изготовленных на основе коровьего молока или содержащих глютен; обогащение диеты дополнительными питательными веществами: докозагексаеновая кислота, витамин D.

• Поддержание нормальной массы тела, увеличение физических нагрузок, что способствует уменьшению нагрузки на β-клетки и снижению инсулино-резистентности.

• Антиген-специфическая терапия - создание иммунологической толерантности к собственным антигенам путем индуцирования регуляторных Т-клеток.

• Антиген-неспецифическая терапия - от легкой иммуномодуляции до подавления иммунитета в целом.

• Изучаются возможности влияния на процессы регенерации β-клеток. Однако многочисленные исследования показали, что эффективных методов

профилактики данного заболевания, которые могли бы быть рекомендованы для широкого внедрения в клиническую практику, не существует. В связи с этим Американская диабетическая ассоциация не рекомендует проводить скрининг с целью выявления групп риска развития СД 1-го типа.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют две формы СД 1-го типа: аутоиммунный и идиопатический.

Аутоиммунный сахарный диабет 1-го типа

Эта форма СД (прежние названия - инсулинзависимый диабет, диабет 1-го типа, диабет с ювенильным началом) - результат клеточно-опосредованной аутоиммунной деструкции β-клеток поджелудочной железы. Маркерами аутоиммунной деструкции β-клеток являются аутоантитела к различным антигенам β-клеток: к цитоплазматическим антигенам β-клеток, инсулину, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе островковых клеток α и β, к транспортерам цинка 8. Данные антитела определяются у 85-90% пациентов с типичным СД 1-го типа. Главными генетическими детерминантами СД 1-го типа являются гены *HLA*-комплекса *[DRB1, DQA1* и *DQB* (гаплотипы *DR3* и *DR4)],* кодирующие белки, вовлеченные в иммунный ответ. Лиц с высоким риском развития аутоиммунного типа СД выявляют по серологическим признакам аутоиммунного процесса в панкреатических островках, а также по генетическим маркерам. В детском возрасте утрата β-клеток происходит быстро, и уже к концу первого года заболевания остаточная эндокринная функция поджелудочной железы угасает. У детей и подростков манифестация заболевания протекает, как правило, с явлениями кетоацидоза. При развитии заболевания в возрасте старше 25 лет отмечают умеренную гипергликемию натощак, которая нередко при присоединении инфекции или стресса может быстро смениться выраженной гипергликемией или кетоацидозом.

Аутоиммунный диабет обычно начинается в детском и подростковом возрасте, но может развиться в любом возрасте, в том числе в старческом. Часто отмечают сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Грейвса, тиреоидит Хасимото, болезнь Аддисона, витилиго и пернициозная анемия.

Медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых. Особый вариант течения СД 1-го типа у взрослых. Основными клиническими особенностями медленно прогрессирующего аутоиммунного СД взрослых являются возраст дебюта заболевания старше 30 лет, в дебюте клиническая картина СД 2-го типа и компенсация углеводного обмена может быть достигнута соблюдением диеты или приемом пероральных сахароснижающих препаратов, однако уже в первые годы заболевания, в среднем через 6 лет, развивается инсулинопотребность.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Основные диагностические критерии медленно прогрессирующего аутоиммунного СД взрослых, которые позволяют рассматривать его как вариант течения СД 1-го типа, следующие: присутствие аутоантител к антигенам β-клеток (чаще к глутаматдекарбоксилазе и/или цитоплазматическим антигенам β-клеток); низкий базальный и стимулированный уровень С-пептида; присутствие HLA-аллелей высокого риска СД 1-го типа.

Важность проблемы своевременной диагностики медленно прогрессирующего аутоиммунного СД взрослых заключается в том, что исходная клиническая кар-

тина заболевания, «маскирующегося» под СД 2-го типа, приводит к ошибочной диагностике и назначению пероральных сахароснижающих препаратов, вместе с тем основной патогенетически правильной тактикой лечения медленно прогрессирующего аутоиммунного СД взрослых является инсулинотерапия.

Идиопатический сахарный диабет 1-го типа

Данный тип СД упоминается в литературе под различными названиями: СД типа 1В, идиопатический СД, атипичный диабет, Flatbush-диабет, а позднее - СД 2-го типа, склонный к кетозу. Большинство больных африканского или азиатского происхождения. Заболевание характеризуется острым началом, выраженной гипергликемией в дебюте заболевания, развитием кетоацидоза, инсулинопении, однако затем наступает период ремиссии, и оптимальный уровень гликемии поддерживается при соблюдении диеты или приеме пероральных сахароснижающих препаратов. При этом у пациентов отсутствуют маркеры аутоиммунного поражения β-клеток - антитела к антигенам β-клеток. Данный подтип СД в 2-3 раза чаще встречается у мужчин среднего возраста с избыточной массой тела или ожирением.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патогенетические механизмы аутоиммунного поражения β-клеток недостаточно ясны. СД 1-го типа - Т-клеточно-опосредованное тканеспецифическое аутоиммунное заболевание, основным патогенетическим звеном которого является возникновение аутоагрессивных Т-клеток. Это приводит к инфильтрации островков Лангерганса иммунокомпетентными клетками (инсулиту) и в итоге вызывает разрушение β-клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности.

Несмотря на классическое острое начало заболевания, СД 1-го типа имеет длительный скрытый период, который может продолжаться в течение ряда лет. Согласно G.S. Eisenbarth (1989), выделяют шесть стадий этого процесса.

• I стадия - генетическая предрасположенность, которая реализуется менее чем у половины однояйцовых близнецов и у 2-5% сибсов. Большое значение придают наличию антигенов HLA, особенно II класса *(DR3, DR4,* DQ). При этом риск развития СД 1-го типа возрастает многократно.

• II стадия - гипотетический триггерный фактор (вирусная инфекция, стресс, характер питания, химические факторы).

• III стадия - иммунные нарушения при сохранении нормальной секреции инсулина. Определяют иммунологические маркеры СД 1-го типа: аутоанти-тела к антигенам β-клеток, инсулину, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфос-фатазе островковых клеток α и β).

• IV стадия - выраженные иммунные нарушения. Прогрессирующее снижение секреции инсулина вследствие развивающегося инсулита при нормальном уровне глюкозы в плазме крови.

• V стадия - клиническая манифестация, которая развивается после гибели 80-90% массы β-клеток. При этом сохраняется остаточная секреция С-пептида.

• VI стадия - полная деструкция β-клеток.

Стадии развития СД 1-го типа представлены на рис. 10.1.

В настоящее время СД 1-го типа относят к многофакторным, полигенным заболеваниям. Проявление болезни определяется взаимодействием средовых и генетических факторов. Известно более 20 областей генома, связанных с развитием СД 1-го типа. Большинству из найденных областей присвоено название *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* и порядковый номер. Наибольший вклад вносят гены 2-го класса главного комплекса гистосовместимости - системы *HLA* (локус

IDDM1). Среди остальных наиболее важными являются гены инсулина (*INS*), рецептора цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), тирозиновой фосфатазы *(PNPN-22),* выполняющие ключевую роль в координации иммунного ответа. Гены системы HLA располагаются на небольшом участке хромосомы 6. Примерно половина генетического риска может быть обусловлена продуктами генов комплекса HLA. Наследование предрасположенности к СД 1-го типа - сложный процесс, в передачу предрасположенности (или резистентности) к СД вовлечены несколько генов HLA-системы. Антигены класса II *(HLA-DP, DR, DQ*) в норме представлены на поверхности некоторых клеток иммунной системы и играют основную роль в регуляции иммунного ответа. Доказано, что наличие ряда генов (локусы HLA-DQB1 и DRB1) прямо коррелирует с предрасположенностью к диабету (аллели DQB1*0302 и DRB1*0401). Вместе с этим обнаружены HLA-антигены, оказывающие протективное действие (аллель DOB1*0602) (табл. 10.8). При выявлении подобных антигенов развитие СД 1-го типа маловероятно.



Рис. 10.1. Стадии развития сахарного диабета 1-го типа

Таблица 10.8. Аллели риска развития сахарного диабета 1-го типа и протективные аллели

Аллели, ассоциированные с риском развития СД 1-го типа

https://t.me/medicina_free

Высокий риск			
DR3	DRB1*0301	DQA1*0501	DQB1*0201
DR4	DRB1*0401	DQA1*0301	DQB1*0302
Средний риск			
DR1	DRB1*01	DQA1*0101	DQB1*0501
DR8	DRB1*0801	DQA1*0401	DQB1*0402
DR9	DRB1*0901	DQA1*0301	DQB1*0303
DR10	DRB1*1001	DQA1*0301	DQB1*0501
Протективные аллели			
Сильная защита			
DR2	DRB1*1501	DQA1*0102	DQB1*0602
DR5	DRB1*1101	DQA1*0501	DQB1*0301
Слабая защита			
DR4	DRB1*0401	DQA1*0301	DQB1*0301
DR4	DRB1*0403	DQA1*030	DQB1*0302
DR7	DRB1*0701	DQA1*0201	DQB1*0201

Практически во всех исследованиях была доказана положительная корреляция между СД 1-го типа и генотипами DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302 и DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201, а также отрицательная корреляция между СД 1-го типа и генотипом DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602. Помимо этих, часто встречаемых *HLA*-гаплотипов, известны и другие, более редкие гаплотипы, ассоциированные с высоким риском развития СД 1-го типа.

Ген инсулина (*INS*) (локус IDDM2), расположенный на хромосоме 11, определяет в различных популяциях от 5 до 15% семейного риска развития СД 1-го типа и вместе с локусом IDDM1 - около 40-60% семейного риска развития СД 1-го типа. Локус IDDM2 содержит собственно ген *INS* и полиморфной мини-сателлит, расположенный в 5'-концевой части этого гена, который называют 5'-VNTR. Результаты многочисленных исследований позволяют предположить, что наличие предрасполагающих аллелей VNTR I класса гена *INS* вызывают снижение экспрессии изоформ проинсулина в тимусе (но не в β-клетках), что снижает эффективность процесса центральной толерантности против всех возможных эпи-топов инсулина, представляемых β-клетками.

Выделен ряд генов, контролирующих продукцию цитокинов (интерлейки-на 1, фактора некроза опухолей), включающих механизмы деструкции, защиты и репарации β-клеток (IDDM8, IDDM9, IDDM10). Ген *PTPN22* кодирует тирози-новую фосфатазу Т-лимфоцитов и подавляет активационный сигнал Т-клеточного рецептора. Локус IDDM12 содержит ген *CTLA-4* (белок, активирующий цитоток-сические Т-лимфоциты).

II стадию СД 1-го типа характеризует воздействие на организм различных факторов внешней среды (триггеров), приводящих к развитию аутоиммунных процессов и инсулита. По мнению H. Kolb, триггерами могут быть как инфекционные, так и неинфекционные агенты.

• Инфекционные: ◊ энтеровирусы; ◊ ретровирусы;

◊ тогавирусы (врожденная краснуха); ◊ паразиты; ◊ бактерии; ◊ грибы.

• Неинфекционные:
◊ диетические составляющие: глютен; соя, другие растения; коровье молоко,

чай, кофе; ненасыщенные жиры; антиоксиданты; ◊ введение инсулина, декстрозы (глюкозы*); ◊ воздействие тяжелых металлов, нитритов/нитратов; ◊ психосоциальные факторы (стресс);

◊ ультрафиолетовое излучение, радиация, температура, время года. Действие различных факторов внешней среды может быть установлено у 60% больных с впервые выявленным СД 1-го типа. Например, в ряде эпидемиологических исследований было показано, что раннее включение белков коровьего молока в питание новорожденных может служить фактором, запускающим аутоиммунный процесс и развитие СД. Наибольшее значение придают бычьему сывороточному альбумину, β-лактоглобулину и β-казеину, поскольку в момент манифестации СД 1-го типа антитела к этим белкам обнаруживают у большинства больных.

III стадию заболевания характеризует развитие иммунных нарушений при нормальной секреции инсулина. В крови могут быть обнаружены специфические аутоантитела к инсулину, белкам цитоплазмы, глутаматдекарбоксилазе, тиро-зинфосфатазе островковых клеток α и β, к белкам-транспортерам цинка 8. Это указывает на развитие активного аутоиммунного процесса. В III стадии отмечают нарушение функции β-клеток (обусловлено уменьшением их количества), отсут-

ствие 1-й фазы секреции инсулина (диагностируют с помощью внутривенного глюкозотолерантного теста).

IV стадия заболевания - стадия выраженных иммунных нарушений (НТГ при отсутствии клинических признаков СД). При проведении ПГТТ выявляют повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак или через 2 ч после нагрузки декстрозой (глюкозой*).

На V стадии наблюдают клинические проявления заболевания, поскольку к этому моменту основная масса β-клеток (более 80%) погибла. Остаточная секреция С-пептида, играющая важную роль в метаболизме, сохраняется в течение последующих лет. Клинические проявления болезни отражают степень инсулино-вой недостаточности.
Начало последней, VI стадии характеризует полная утрата функции β-клеток. Не выявляют даже базальный уровень С-пептида. Титры антител могут быть снижены. В этой стадии течение СД обычно становится менее контролируемым.

Согласно современным представлениям о патогенезе СД 1-го типа, высказывается предположение, что гибель β-клеток при СД возникает под действием различных патологических процессов. Один из них - деструкция или некроз β-клеток в результате аутоиммунного процесса. Эта модель патогенеза была предложена J. Nerup и получила название «копенгагенская модель». Согласно этой концепции, под действием факторов внешней среды в β-клетках при наследственной предрасположенности организма к СД активируется свободно-радикальное окисление, сопровождающееся высвобождением высокотоксичных свободных радикалов в избыточном количестве. Свободные радикалы кислорода, оксида азота, гидрок-сильные радикалы вызывают денатурацию белков β-клеток. В результате этого β-клетки погибают, а измененные белки, попадая в кровь, становятся аутоантиге-нами. В крови они поглощаются макрофагами; затем происходит запуск реакций иммунной системы с активацией Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллеров (NK), дополнительным выбросом интерлейкина 1, γ-интерферона, фактора

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

некроза опухолей. Это приводит к повреждению новых β-клеток. При этом J. Nerup отмечает, что для β-клеток характерна уязвимость к действию свободных радикалов и слабость антиоксидантной ферментной защиты (рис. 10.2).

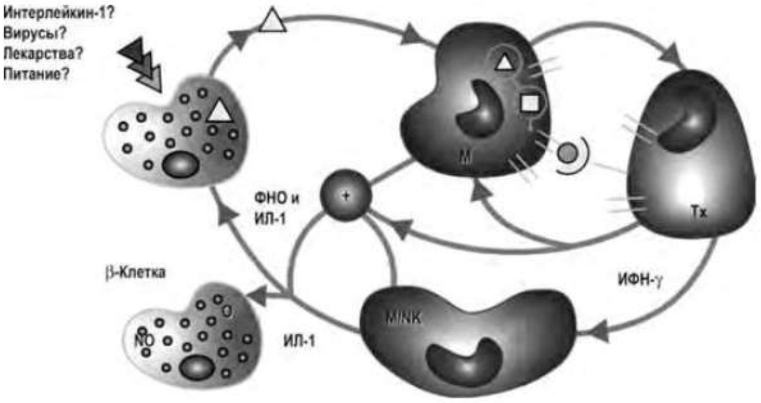


Рис. 10.2. Стадии развития сахарного диабета 1-го типа

Второй возможный механизм повреждения и разрушения ß-клеток - усиление процессов апоптоза с участием цитокинов (интерлейкин 1, фактор некроза опухолей, интерферон γ), которые секретируются в островках активированными Т-лимфоцитами. Апоптоз - процесс генетически запрограммированной гибели клеток, служащий для поддержания гомеостаза в клеточных системах и обеспечивающий функционирование определенной массы клеток. Гибель клеток путем апоптоза происходит во всех тканях. Если процессы некроза ткани вызываются ишемией или физическими, химическими или другими факторами, то процессы апоптоза регулируются генами. Роль апоптоза в патогенезе СД 1-го типа в настоящее время активно изучают (рис. 10.3). Дальнейшее исследование патогенетических механизмов развития СД 1-го типа необходимо для разработки перспективных направлений лечения и профилактики данного заболевания.



Рис. 10.3. Механизмы выживания и гибели ß-клеток

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления СД 1-го типа достаточно типичны. Больные жалуются на сухость во рту, жажду, полиурию, повышение аппетита, похудание, слабость, кожный зуд, повышенную подверженность инфекционным заболеваниям, снижение либидо и потенции, изменение остроты зрения. При обследовании выявляют гипергликемию и глюкозурию. Гипергликемия обусловлена снижением утилизации глюкозы периферическими тканями вследствие недостатка инсулина. Гипергликемия, в свою очередь, приводит к глюкозурии. Известно, что глюкоза полностью реабсорбируется в канальцах почек при ее концентрации в плазме крови до 10 ммоль/л. Превышение этого порога приводит к выведению глюкозы с мочой. Полиурия, обычно сопровождающая высокую глюкозурию, - следствие осмотического диуреза. Сухость во рту и жажда связаны с обезвоживанием организма вследствие избыточного выделения жидкости через почки, а также с повышением содержания в крови глюкозы, мочевины, натрия.

Снижение массы тела при декомпенсированном СД обусловлено усилением процессов липолиза и выведением глюкозы с мочой. Потеря веса - признак, патогно-моничный для СД 1-го типа (при СД 2-го типа обычно наблюдается избыточная масса тела). Значительная потеря массы тела особенно характерна для детей.

Механизм развития клинических проявлений острой недостаточности инсулина, помимо нарушения углеводного обмена, включает дисбаланс белкового

и жирового обменов. Это приводит к гипераминоацидемии, гиперлипидемии и кетоацидозу. Дефицит инсулина стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз, а также подавляет гликогеногенез в печени.

Гиперлипидемия проявляется повышением содержания холестерина, неэсте-рифицированных жирных кислот, триглицеридов, липопротеинов. Повышенное поступление липидов в печень, где они усиленно окисляются, приводит к увеличению продукции кетоновых тел и гиперкетонемии.

Накопление кетоновых тел (ацетона, β-оксимасляной и ацетоуксусной кислот) вызывает ДКА, уменьшение pH и развитие тканевой гипоксии. Прогрессирование метаболических нарушений, обусловленное дефицитом инсулина, усиливает тканевую дегидратацию, гиповолемию, гемоконцентрацию с тенденцией к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипоксии и отеку коры головного мозга и в конечном итоге развитию диабетической комы.

Характерны острое начало симптоматики («дебют» заболевания) и быстрое развитие выраженных метаболических нарушений. В 20% случаев заболевание впервые проявляется диабетической комой или тяжелым ацидозом.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Многие больные не ощущают проявлений высокого уровня глюкозы в плазме крови. Однако те из них, у которых отмечают прогрессирующее повышение этого показателя, предъявляют жалобы на слабость, тяжесть в голове, нарушение зрения. Причина снижения остроты зрения - набухание хрусталика и слабость аккомодации, вызванные гипергликемией. Полиурия и жажда, обусловленные высоким содержанием глюкозы в плазме крови, наблюдаются далеко не у каждого больного с декомпенсацией обмена веществ.

По состоянию кожи и слизистых оболочек можно в определенной степени судить о состоянии обменных процессов. При выраженной декомпенсации кожа, губы, язык сухие; тургор поджкожно-жировой клетчатки снижен. При СД 1-го типа из-за паретического расширения капилляров кожи лица наблюдают диабетический рубеоз (гиперемия щек, подбородка, лба). При СД 2-го типа часто наблюдают ксантоматоз как следствие гиперлипидемии. Иногда на передней поверхности голеней развиваются липоидный некробиоз кожи, диабетические пузыри на кистях рук и стопах (к 1987 г. в литературе было описано 60 случаев развития диабетических пузырей).

Нередко отмечают витилиго, пигментацию на голенях (диабетическая дермо-патия или «пигментная голень»). Трофические язвы голеней и стоп - следствие тяжелой ангиопатии и нейропатии. Обычно они развиваются при длительном и плохо компенсированном СД. Частый признак СД - наличие различных кожных инфекций. Наиболее характерно развитие фурункулеза, остиофолликулита, панарициев, паронихий. Нередки различные грибковые поражения слизистых оболочек и ногтей. При СД чаще, чем в общей популяции, диагностируют такие кожные заболевания, как эритразма, кандидозы, глубокие микозы, отрубевидный лишай и др.

Преобладание катаболических процессов при СД приводит к нарушению белковой матрицы скелета, вымыванию кальция из костей и развитию остеопороза. Эти процессы редко становятся клинически выраженными. Своеобразная форма костно-суставной патологии - диабетическая остеоартропатия, в основе которой лежат нейрогенные изменения в хрящах и костной ткани.

Среди больных СД отмечают более частое развитие туберкулезного процесса. Два этих заболевания взаимно отягощают друг друга. При наличии туберкулеза больные нуждаются в пожизненном наблюдении у фтизиатра, поскольку на фоне измененного иммунитета возможны частые обострения.

Вследствие снижения иммунитета у этих пациентов чаще развиваются острые респираторные заболевания, пневмонии, нередко отмечают их затяжное течение и хронизацию.

При СД чаще диагностируют ИБС и АГ. Инфаркт миокарда (часто безболевого течения) - причина смерти почти половины больных СД.

Прогрессирующий кариес, пародонтоз, альвеолярная пиорея, гингивиты могут быть первыми признаками диабета. В свою очередь, воспалительные заболевания органов и тканей ротовой полости значительно ухудшают течение диабета. Функция слюноотделения, состояние зубов и микрофлоры полости рта играют важную роль в компенсации СД.
Диабетическая энтеропатия - гастроинтестинальная форма автономной нейро-патии, обусловленная поражением вегетативной нервной системы (пре- и паравер-тебральных ганглиев и мезентериального сплетения). Недостаточная компенсация обменных процессов приводит к развитию жирового гепатоза. Функциональные печеночные пробы при этом меняются незначительно. Этот процесс обратим в случае адекватной компенсации метаболизма. Гипотония и гипокинезия желчного пузыря, запоры - типичные проявления СД.

СД часто сопровождают инфекционные заболевания почек и мочевыводящих путей, атония мочевого пузыря. Предрасположенность к мочевой инфекции - следствие снижения иммунитета и развития автономной нейропатии.

При выраженной длительной декомпенсации СД нередко наблюдают снижение фертильности у молодых женщин и нарушение роста у детей.

Острые осложнения СД - диабетическая кетоацидотическая, гиперосмолярная (некетонемическая) и лактатацидотическая комы.

Изменения венул, артериол и капилляров при длительном течении СД получили название диабетических микроангиопатий. Диабетическая ретинопатия - специфическое поражение сосудов сетчатки, характеризующееся развитием микроаневризм, кровоизлияний и пролиферацией эндотелиальных клеток. В поздней стадии эти изменения приводят к слепоте. ДН - специфическое поражение сосудов почек, развивающееся через 5 и более лет от начала заболевания и характеризующееся протеинурией, гипертонией с развитием в последующем ХПН. Диабетическая нейропатия - специфическое поражение нервной системы: симметричное множественное поражение периферических нервов или поражение одного или нескольких нервных стволов (мононейропатия). Выделяют также автономную нейропа-тию (кардиоваскулярная, урогенитальная и гастроинтестинальная формы).
В развитии поздних осложнений СД основную роль играют компенсация углеводного обмена и генетическая предрасположенность к развитию заболевания.

После начала лечения инсулином примерно у 80% детей и подростков с СД 1-го типа временно уменьшается потребность в инсулине - ремиссия, или «медовый месяц». В настоящее время ремиссией считается состояние, когда суточная потребность в инсулине составляет менее 0,5 Ед/кг массы тела, а концентрация HbA_{1c} менее 7%. Частичная ремиссия может длиться от нескольких недель до полугода, редко в течение 1 года и более.

ДИАГНОСТИКА

Гипергликемия - главный лабораторный признак СД. В типичных случаях диагностика не вызывает трудностей. Яркая клиническая картина заболевания и повышение уровня глюкозы в плазме крови в любое время суток более 11,1 ммоль/л позволяют безошибочно диагностировать СД 1-го типа. Однако при отсутствии выраженной симптоматики или при обследовании лиц в группе риска необходимы другие подходы. Во всем мире общеприняты критерии диагностики СД, предложенные экспертами ВОЗ в 1999-2006 гг. (см. табл. 10.1).

Глюкозурия. В норме у здорового человека глюкоза в моче не определяется. Глюкозурия возникает при уровне гликемии, превышающем почечный порог (в среднем 8-10 ммоль/л). Выявление глюкозурии у ребенка, даже случайное,

всегда должно ориентировать врача на исключение СД и исследование содержания глюкозы в крови. Диагноз СД при обнаружении глюкозурии может считаться достоверным только после выявления гипергликемии. Наличие глюкозурии при нормальном уровне глюкозы в крови возможно при болезни почек, синдроме Фанкони и других состояниях.

https://t.me/medicina_free

Кетоны. Повышение концентрации кетоновых тел в крови и появление кетоновых тел в моче свидетельствуют о тяжелой декомпенсации углеводного обмена, связанной с недостатком инсулина, и, как правило, наблюдаются в дебюте заболевания. При отсутствии нарушений углеводного обмена кетононурия может развиваться при инфекционных заболеваниях, протекающих с высокой температурой, при рвоте, голодании, особенно у детей раннего возраста.
Фруктозамин. Для диагностики СД не используется. Отражает состояние углеводного обмена за последние 3-4 нед. Используется на практике у людей с нарушением времени выживания эритроцитов либо при необходимости быстрой оценки эффективности изменения терапии.

Антитела к антигенам β-клеток (цитоплазматическим антигенам β-клеток, глутаматдекарбоксилазе, инсулину, тирозинфосфатазе остров-ковых клеток, транспортерам Zn8) - иммунологические маркеры аутоиммунного инсулита. Их обнаружение используют для ранней доклинической диагностики СД 1-го типа в группах высокого генетического риска либо для проведения дифференциального диагноза между СД 1-го типа и другими типами. При наличии классических симптомов СД 1-го типа и установленном диагнозе диабета (согласно критериям ВОЗ) определять данные антитела нет необходимости. Отсутствие антител не противоречит диагнозу СД 1-го типа, так как наблюдается у 20% больных при манифестации заболевания.

С-пептид - позволяет оценить функциональное состояние β-клеток у лиц с высоким риском развития СД, при дифференциальной диагностике СД 1-го и 2-го типа. При СД 1-го типа уровень С-пептида снижен или не определяется. После стимуляции декстрозой (глюкозой*) или глюкагоном уровень С-пептида при СД 1-го типа не повышается, а при СД 2-го типа значительно возрастает.

В сложных случаях для установления диагноза определяют содержание иммунологических, генетических маркеров СД 1-го типа и уровень С-пептида.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

До настоящего времени проблема дифференциальной диагностики СД в период его дебюта остается актуальной. Более чем у 80% детей диабет диагностируется в состоянии кетоацидоза. Анализ историй болезни выявил большое разнообразие диагнозов, поставленных детям при первом обращении к врачу (маскировавших дебют СД 1-го типа):
• хирургическая патология (острый аппендицит, кишечная непроходимость, «острый живот»);

• инфекционные заболевания (грипп, пневмония, менингит, бронхиальная астма);

• заболевания ЖКТ (пищевая токсикоинфекция, гастроэнтерит, дискинезия желчевыводящих путей);

• заболевания почек;

• заболевания нервной системы (вегетососудистая дистония, переутомление);

• несахарный и почечный диабет.

Острое начало, яркие клинические проявления, абсолютное преобладание заболевания в детском и юношеском возрасте в большинстве случаев позволяют правильно поставить диагноз СД 1-го типа. Однако при постепенном и медленном развитии заболевания, особенно у взрослых, необходимо проводить дифферен-

циальный диагноз между СД 1-го типа, СД 2-го типа и MODY (табл. 10.9) с привлечением генеалогического, генетического анализа и дополнительных методов исследования.

Таблица 10.9. Основные дифференциально-диагностические признаки сахарного диабета 1-го и 2-го типа

Признак	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Распространенность	7-10%	90-93%
Наследственная предрасположенность	Не характерна	Характерна
Масса тела	Чаще снижена	Чаще повышена
Характер начала заболевания	Обычно быстрое развитие симптомов	Обычно незаметное, медленное
Возраст пациента при манифестации заболевания	Чаще 15-24 года	Чаще >40 лет
Симптоматика	Резко выражена	Выражена слабо
Уровень инсулина/С-пептида в крови	Низкий/отсутствует	Вначале повышен
Количество инсулиновых рецепторов	В норме	Снижено
Ассоциация с HLA-гаплотипами	Обычно есть	Обычно нет
Аутоантитела к антигенам β-клеток	Определяются	Отсутствуют
Риск кетоацидоза	Высокий	Низкий
Инсулинорезистентность	Нет	Есть
Ответ на терапию пероральными сахароснижающими препаратами	Отсутствует	Чаще имеется
Потребность в инсулине	Жизненная	Вначале обычно отсутствует, затем развивается

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

• Дебют СД (для подбора инсулинотерапии и обучения больного правилам самоконтроля уровня глюкозы крови, режима питания, труда и т.п.).

• ДКА.

• Прекома или кома (кетоацидотическая, гипогликемическая).

• Прогрессирование сосудистых осложнений.

• Ургентные состояния: инфекции, интоксикации, оперативное вмешательство.

ЛЕЧЕНИЕ

• Инсулинотерапия.

• Обучение и самоконтроль.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Цели лечения СД - сохранение жизни, устранение симптомов заболевания, профилактика острых и хронических осложнений, снижение смертности.

Заместительная пожизненная инсулинотерапия является единственным методом лечения СД 1-го типа. Питание и физическая активность лишь учитываются для коррекции дозы инсулина. При отсутствии необходимой адекватной инсули-нотерапии при СД 1-го типа развивается диабетическая кома. Другая важная цель лечения СД - это не просто устранение симптомов заболевания, а достижение уровня углеводного обмена, максимально близкого к нормальному состоянию углеводного обмена. Именно оптимальный контроль состояния углеводного обмена составляет основу профилактики и лечения диабетических осложнений. Обязательный принцип лечения каждого больного СД 1-го типа - обучение и самоконтроль, т.е. умение пациента самостоятельно определять и регулировать уровень глюкозы крови.

Цели и приоритеты лечения необходимо определять индивидуально с учетом возраста больных, предполагаемой продолжительности жизни, наличия сопутствующих заболеваний и хронических осложнений СД, способности и желания пациента к самоконтролю и обучению (см. табл. 10.2-10.6).

Заместительная инсулинотерапия - единственный метод лечения СД 1-го типа в условиях абсолютного дефицита инсулина. В клинической практике используют разные виды инсулинов. Следует помнить, что в России применяют только генно-инженерные инсулины человека или аналоги инсулина человека. Препараты свиного инсулина и человеческого полусинтетического инсулина в настоящее время запрещены.

Инсулинотерапию всегда назначает врач. Он подбирает вид инсулина и его дозу. При лечении СД 1-го типа используют базис-болюсный принцип инсулино-терапии, включающий множественные инъекции инсулина. Цель такого способа введения инсулина - имитация выделения гормона нормальной поджелудочной железой в течение суток. Режим секреции инсулина у здорового человека хорошо изучен. Доказано, что в разное время суток организму необходимо различное количество инсулина. На практике такой режим осуществляют введением ИСД или ИДД (1-2 инъекции) в сочетании с инъекциями ИКД или ИУКД (перед основными приемами пищи).

Дозу инсулина подбирают ориентировочно, но обязательно под контролем уровня глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после еды. Обычно перед завтраком и обедом назначают 2/3 суточной дозы инсулина, перед ужином и сном - по 1/3 суточной дозы. Средняя суточная потребность в инсулине может колебаться в достаточно широких пределах (табл. 10.10). Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии в течение суток и количества углеводов в пище, до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного обмена. Не существует ограничений в дозе инсулина.

Таблица 10.10. Средняя суточная потребность в инсулине (ед/кг)

Дебют СД	«Медовый месяц»	Длительное течение СД	Декомпенсация (кетоацидоз)	Препубертат	Пубертат
0,5-0,6	<0,4	0,7-0,8	1,0-1,5	0,6-1,0	1,0-2,0

Характеристика препаратов инсулина представлена в главе 4.

Рекомендации по питанию

Общее потребление углеводов при СД 1-го типа не должно отличаться от такового у здорового человека. Необходима оценка усваиваемых углеводов по системе ХЕ для коррекции дозы инсулина перед едой. Ориентировочная потребность в ХЕ в сутки в зависимости от образа жизни и ежедневных физических нагрузок у взрослых представлена в табл. 10.11.

Физические нагрузки

• Физическая активность повышает качество жизни, но не является методом сахароснижающей терапии при СД 1-го типа.

• Физическая активность повышает риск гипогликемии во время и после нагрузки, поэтому основная задача - профилактика гипогликемии, связанной с физической активностью.

Таблица 10.11. Ориентировочная потребность в хлебных единицах в сутки

Люди с дефицитом массы тела, выполняющие тяжелый физический труд	25-30 ХЕ
Люди, выполняющие среднетяжелую работу с нормальным весом	20-22 ХЕ
Люди с сидячей работой	15-18 ХЕ
Малоподвижные пациенты с умеренно избыточным весом	12-14 ХЕ
Пациенты с избыточным весом	10 ХЕ
Пациенты с ожирением	6-8 ХЕ

Риск гипогликемий индивидуален и зависит от исходной гликемии, дозы инсулина, вида, продолжительности и интенсивности физической активности, а также степени тренированности пациента. Правила профилактики гипогликемии являются ориентировочными и должны адаптироваться каждым пациентом эмпирически. Во время физической активности нужно иметь при себе углеводы в большем количестве, чем обычно: не менее 4 ХЕ при кратковременной и до 10 ХЕ при длительной физической активности. Больным СД 1-го типа, проводящим самоконтроль и владеющим методами профилактики гипогликемий, можно заниматься любыми видами физической активности, в том числе спортом, с учетом следующих противопоказаний и мер предосторожности.

Временные противопоказания к физической активности:

• уровень глюкозы плазмы выше 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или выше 16 ммоль/л, даже без кетонурии (в условиях дефицита инсулина физическая активность будет усиливать гипергликемию);

• гемофтальм, отслойка сетчатки, первые полгода после лазеркоагуляции сетчатки; неконтролируемая АГ; ИБС (по согласованию с кардиологом).

Ведение больных

Разработан алгоритм обследования для больных СД 1-го типа. При отсутствии сосудистых осложнений стандартное обследование проводят по схеме, представленной в табл. 10.12.

Таблица 10.12. Динамическое наблюдение больных сахарным диабетом 1-го типа без осложнений

Показатель	Частота обследования

https://t.me/medicina_free

Самоконтроль гликемии	Не менее 4 раз ежедневно
HbA_{1c}	1 раз в 3 мес
Непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови	По показаниям
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	1 раз в год
Микроальбуминурия	1 раз в год
Биохимический анализ крови (белок, общий холестерин, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевина, креатинин, калий, натрий, расчет СКФ)	1 раз в год (при отсутствии изменений)
Контроль АД	При каждом посещении врача. При наличии АГ самоконтроль 2-3 раза в день
ЭКГ	1 раз в год
Осмотр ног и оценка чувствительности	Не реже 1 раза в год, по показаниям чаще
Проверка техники и осмотр мест инъекций инсулина	Не реже 1 раза в 6 мес

Окончание табл. 10.12

Показатель	Частота обследования
Осмотр офтальмолога (офтальмоскопия с широким зрачком)	1 раз в год, по показаниям чаще
Консультация невролога	По показаниям
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в год

При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решают индивидуально.

Прогноз

За последние годы (2007-2012) изменилась демографическая ситуация среди больных СД 1-го типа в России: увеличилась средняя продолжительность жизни больных СД 1-го типа: мужчин - до 56,7 лет (±3,8 года), женщин - до 60,8 лет (±4,1 года). Прогноз СД 1-го типа в определенной степени зависит от возраста дебюта заболевания и степени компенсации углеводного обмена. Данные, полученные за последние десятилетия, дают оптимистические предпосылки. Разработаны практически совершенные препараты инсулина и средства их введения, средства для самоконтроля. Доказана возможность поддержания организма больного в состоянии компенсации практически в течение всей его жизни, а это залог успешной борьбы с возникновением сосудистых осложнений.

В частности, убедительные результаты были представлены в американском многоцентровом исследовании по контролю диабета и его осложнениям - *Diabetes Control and Complications Trial,* законченном в 1993 г. Оно продолжалось 10 лет, в нем участвовал 1441 пациент с СД 1-го типа. Пациенты были разделены на две группы. Одним пациентам назначалась традиционная инсулинотерапия, а другим - интенсивная. Целью традиционной терапии была клиническая компенсация - отсутствие симптомов гипергликемии, кетонурии, частых и тяжелых гипо-гликемий. Достигалось это за счет одной или двух инъекций инсулина, не очень частого самоконтроля гликемии, обучения принципам диеты. При интенсивной терапии преследовались те же клинические цели, а кроме того, поддержание гликемии, максимально приближенной к уровню здоровых людей. Интенсивная терапия предусматривала режим многократных инъекций инсулина (три и более в день) или использование носимого дозатора инсулина (помпы), частый (четыре и более раз в день) самоконтроль гликемии, обучение больных принципам самостоятельной адаптации доз инсулина. На протяжении всего исследования уровень HbA_{1c} в группе интенсивного лечения поддерживался на уровне, близком к 7%, тогда как в группе с традиционной инсулинотерапией он был около 9%. Было показано, что интенсифицированная инсулинотерапия и близкая к нормальной гликемия позволяют предотвратить или затормозить развитие:

- непролиферативной ретинопатии - на 54-76%;
- препролиферативной и пролиферативной ретинопатии, требующей лазер-коагуляции - на 47-56%;
- микроальбуминурии - на 34-43%;
- протеинурии - на 44-56%;
- клинической нейропатии - на 57-69%;
- макрососудистых осложнений - на 41%.

Результаты последующего 30-летнего наблюдения (исследование *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)* за исходной когортой больных показали, что пациенты, достигшие в исследовании *Diabetes Control and Complications Trial* HbA_{1c} менее 7%, даже спустя 18 лет после завершения данного исследования,

уже при отсутствии интенсивного контроля гликемии, имели на 46% ниже риск прогрессирования ретинопатии, на 39% ниже риск микроальбуминурии и 61% более низкий риск макроальбуминурии, чем пациенты с традиционной инсули-нотерапией в первые годы заболевания. Отмечалось, в частности, снижение риска развития пролиферативной ретинопатии на 47%, на 35% - снижение риска клинически значимого отека макулы, на 39% - риска фокальной лазерной терапии и на 48% - любой глазной хирургии. Данные результаты убедительно указывают на то, что интенсивная терапия в первые годы заболевания может иметь устойчивое, долгосрочное влияние на развитие осложнений СД.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

Майоров А.Ю., Суркова Е.В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

СД 2-го типа - форма заболевания, обусловленная резистентностью к инсулину и/или его недостаточностью.

КОД ПО МКБ-10

- E11. Инсулиннезависимый сахарный диабет.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В общей структуре заболевания СД 2-го типа составляет 90-95%. Именно этот тип диабета составляет подавляющее большинство из 382 млн больных диабетом во всем мире. Высокая и постоянно растущая распространенность СД 2-го типа расценивается экспертами ВОЗ как эпидемия неинфекционного заболевания. Усугубляет ситуацию то, что фактическая распространенность в 2-3 раза превышает регистрируемую «по обращаемости». Увеличение распространенности СД 2-го типа обусловлено прежде всего резкими переменами в образе жизни современного человека (переедание, гиподинамия) и лежащими в их основе социально-экономическими процессами. Наиболее бурный рост заболеваемости СД 2-го типа наблюдают среди населения развивающихся стран, а также в популяциях этнических меньшинств с низким уровнем дохода в индустриально развитых странах. Самые высокие показатели зарегистрированы среди индейцев Пима в штате Аризона, США и урбанизированных микронезийцев Науру (до 50% взрослого населения). В европейских популяциях распространенность СД 2-го типа составляет 3-8% (вместе с нарушенной толерантностью к глюкозе - 10-15%). Среди белого населения США сохраняется примерно тот же уровень распространенности, а среди черного он достигает 30%. СД 2-го типа редко встречается в некоторых популяциях Океании, Восточной Африки и Южной Америки, а также среди коренного населения Севера. В России в 2015 г. зарегистрировано более 3,7 млн больных СД 2-го типа.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика СД 2-го типа наиболее актуальна для лиц с избыточной массой тела и с условно выделяемой категорией - «предиабетом», которая включает нарушенную толерантность к глюкозе и нарушенную гликемию натощак. Согласно рекомендациям ведущих диабетологических ассоциаций, этой группе пациентов показано снижение массы тела и увеличение физической активности. В качестве ЛС, способных предотвратить или отсрочить развитие СД 2-го типа, рассматривают метформин и ингибиторы α-глюкозидаз. Однако сегодня ни один препарат не показан для широкого использования для профилактики данного заболевания.

СКРИНИНГ

Состоит в оценке степени риска заболевания и определении уровня гликемии, последовательно или одновременно. К группам повышенного риска развития СД 2-го типа относятся пациенты с избыточной массой тела и ожирением, привычно низкой физической активностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, отягощенным анамнезом (родители или сибсы с СД 2-го типа), женщины с ГСД или рождением крупного плода в анамнезе, лица с предшествовавшими нарушениями углеводного обмена.

Лица, у которых скрининговое исследование выявляет повышенный уровень гликемии, подлежат дополнительному диагностическому обследованию с повторным определением гликемии натощак и/или проведением ОГТТ.

При выборе стратегии скрининга должны быть учтены имеющиеся в конкретном регионе ресурсы.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этот тип заболевания ранее называли инсулиннезависимым СД, а также СД взрослых. В основе СД 2-го типа лежит резистентность к инсулину и его недостаточность (чаще относительная, чем абсолютная). В большинстве случаев в начале заболевания, а часто и на протяжении жизни больные не нуждаются в инсулинотерапии по жизненным показаниям. Этиология и патогенез СД 2-го типа до конца еще не изучены. Наследственная предрасположенность отмечается при СД 2-го типа намного чаще, чем при СД 1-го типа. Однако генетика этого типа СД сложна и пока четко не определена. В будущем можно ожидать выявления специфических процессов и генетических дефектов, лежащих в основе этого заболевания. Одновременное существование двух фундаментальных патогенетических факторов, характерных для СД 2-го типа: инсулинорезистент-ности и нарушения инсулин-секретирующей функции β-клеток поджелудочной железы. Большинству больных СД 2-го типа свойственна избыточная масса тела (ожирение), что и является основной причиной развития инсулинорезистентно-сти. Инсулинорезистентность также возможна у лиц с нормальной массой тела, но избыточным абдоминальным отложением жира. При СД 2-го типа аутоиммунной деструкции β-клеток не происходит. Больные СД 2-го типа могут иметь нормальный или даже повышенный уровень инсулина в крови, для них характерен недостаточный инсулиновый ответ на гипергликемию. Секреция инсулина у этих больных неполноценна и не может компенсировать инсулинорезистент-ность. Резистентность к инсулину может уменьшиться в результате снижения веса и/или лечения гипергликемии, однако она редко восстанавливается до нормы. Инсулинорезистентность увеличивается с возрастом, а также при нарастании массы тела и снижении физической активности. Заболевание чаще развивается у женщин с СД беременных в анамнезе и у лиц с АГ и дислипидемией.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

СД 2-го типа характеризуется наличием длительной бессимптомной доклинической стадии развития и часто остается недиагностированным из-за отсутствия каких-либо видимых проявлений. Ко времени установления диагноза более чем у половины пациентов уже имеется одно или более осложнений. Так, например, частота ретинопатии на момент установления диагноза колеблется от 20 до 40%. Поскольку ретинопатия развивается по мере увеличения продолжительности диабета, предполагается, что СД 2-го типа может возникнуть даже за 10-12 лет до установления клинического диагноза.

Клинические симптомы, обусловленные выраженной гипергликемией и дефицитом инсулина, обычно сводятся к тому же комплексу, что и при СД 1-го типа:

полиурия (в том числе в ночное время), жажда, полидипсия, снижение массы тела, сухость во рту, а также такие неспецифические симптомы, как слабость, утомляемость. Лабораторные симптомы: гипергликемия, глюкозурия, редко кетоновые тела в моче в небольших концентрациях.

У больных СД 2-го типа наряду с признаками нарушения углеводного обмена часто отмечают ожирение или избыточный вес (в 80-90% случаев), АГ, снижение зрения, неврологические нарушения, ИБС.

Проявления микро- и макроангиопатии, а также кожный зуд, фурункулез, грибковые инфекции, боли в ногах, импотенция могут стать причиной первого обращения больного к врачу.

Нередко СД 2-го типа впервые выявляют у больных с инфарктом миокарда или инсультом.

Иногда первым проявлением СД 2-го типа может оказаться гиперосмолярная кома. Спонтанное развитие ДКА отмечают редко; обычно он является следствием тяжелого интеркуррентного заболевания.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Поскольку диагноз СД ставится по абсолютному уровню гликемии, дифференциальный диагноз может быть только между различными типами СД (см. классификацию).

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Для больных без осложнений консультации офтальмолога (прямая офтальмоскопия с расширенным зрачком), кардиолога, невролога показаны ежегодно. При имеющихся осложнениях осмотры перечисленных специалистов более частые (по показаниям).

ЛЕЧЕНИЕ

Основные принципы лечения сахарного диабета 2-го типа

• Модификация образа жизни с помощью организации рационального питания и расширения физических нагрузок.

• Сахароснижающая фармакотерапия.

• Обучение больных.

• Самоконтроль гликемии.

• Раннее лечение осложнений и сопутствующих заболеваний (адекватный контроль АД, липидов крови и т.д.).

Показания к госпитализации

• Выраженная декомпенсация углеводного обмена, требующая лечения инсулином.

• Тяжелый кетоацидоз или кома (кетоацидотическая, гиперосмолярная, гипо-гликемическая).

• Прогрессирование сосудистых осложнений.

• Обучение больного в «школе СД» - госпитализация в дневной стационар.

Модификация образа жизни

Имеются многочисленные данные об эффективности рационального питания и физической активности в качестве средств профилактики и лечения СД 2-го типа.

В Британском проспективном исследовании СД 2-го типа *United Kingdom Prospective Diabetes Study* раннее обучение пациентов правильному питанию оказалось весьма эффективным способом добиться уменьшения уровня гликемии

вскоре после установления диагноза. Некоторым больным удалось поддерживать желаемую концентрацию глюкозы в плазме крови на протяжении длительного периода исключительно посредством модификации диеты.

Важно отметить, что стоимость обучения, имеющего одной из целей побудить больного изменить образ жизни, в целом невелика, в том числе и потому, что, в отличие от медикаментозной терапии, оно проводится не на постоянной основе, а с интервалами. Основная часть этой работы не требует бюджетного финансирования, поскольку переход на более здоровый режим питания, интенсификация физической активности реализуются самими пациентами. Однако необходимо принимать во внимание, что изменение образа жизни больного диабетом и следование ему представляет собой чрезвычайно трудную задачу. Многим больным не удается сохранить эти изменения на протяжении длительного времени. Кроме того, следует иметь в виду, что эффективность перечисленных мер зависит от сопутствующих изменений режима медикаментозной терапии.

Рациональное питание

Рекомендуется в общении с пациентами постепенно переходить от терминов «диета» или «диетотерапия» к другим, отражающим принадлежность питания к важнейшим составляющим образа жизни. Примерами могут являться «рациональное питание», «пищевой план», «питание, ориентированное на терапевтические цели».

Эффективное лечение СД 2-го типа невозможно без правильной организации питания, независимо от того, получает больной дополнительно какие-либо сахароснижающие средства (в том числе инсулин) или нет. Питание больного СД 2-го типа должно быть направлено на оптимизацию массы тела (для 80-90% больных СД 2-го типа, имеющих избыток массы, - ее снижение) и предотвращение постпрандиальной (т.е. после приема пищи) гипергликемии. Многочисленными исследованиями доказано, что у большой части больных умеренное снижение массы тела (на 5-10% от исходной) позволяет достичь устойчивой компенсации углеводного обмена, уменьшить инсулинорезистентность, а также получить положительный эффект в отношении часто сопутствующих АГ и дислипидемии.

Ниже представлены основные принципы питания при СД 2-го типа.

• Питание должно быть частью терапевтического плана и способствовать достижению метаболических целей при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии. В то же время, поскольку питание является важной составляющей образа жизни и оказывает сильное влияние на качество жизни, при формировании рекомендаций по питанию должны учитываться персональные предпочтения.

• В целом речь идет не о жестких диетических ограничениях, которые трудно реализовать на долгосрочной основе, а о постепенном формировании стиля питания, отвечающего актуальным терапевтическим целям.

• Всем пациентам с избыточной массой тела/ожирением рекомендуется ограничение калорийности рациона с целью умеренного снижения массы тела. Это обеспечивает положительный эффект в отношении гликемического контроля, липидов и АД, особенно в ранний период заболевания.

• Достижение снижения массы тела наиболее эффективно при одновременном применении физических нагрузок и обучающих программ.

• Резкие, нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны.

• Идеального процентного соотношения калорий из белков, жиров и углеводов для всех пациентов с СД не существует. Рекомендации формируются на основе анализа актуального образца питания и метаболических целей.

t.me/medicina _free

https://t.me/medicina_free

• Как правило, полезным для снижения массы тела может быть максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) - продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление - продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей).

• Учет потребления углеводов важен для достижения хорошего гликемиче-ского контроля. Если пациент с СД 2-го типа получает ИКД, оптимальным подходом является обучение подсчету углеводов по системе «ХЕ». В других случаях может быть достаточно практически ориентированной оценки.

• С точки зрения общего здоровья следует рекомендовать потребление углеводов в составе овощей, цельнозерновых, молочных продуктов, в противовес другим источникам углеводов, содержащих дополнительно насыщенные или транс-жиры, сахара или натрий. Важно также включать в рацион продукты, богатые моно- и полиненасыщенными жирными кислотами (рыба, растительные масла).

• Не доказана польза от употребления в виде препаратов витаминов (в отсутствие признаков авитаминоза), антиоксидантов, микроэлементов, а также каких-либо пищевых добавок растительного происхождения при СД.

• Допустимо умеренное потребление некалорийных сахарозаменителей.

• Употребление алкогольных напитков возможно в количестве не более 1 условной единицы для женщин и 2 условных единиц для мужчин в сутки (но не ежедневно) при отсутствии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертриглицеридемии, алкогольной зависимости. Одна условная единица соответствует 15 г этанола, или примерно 40 г крепких напитков, или 140 г вина, или 300 г пива. Употребление алкоголя увеличивает риск гипогликемии, в том числе отсроченной, у тех пациентов, которые получают секрета-гоги и инсулин. Необходимо обучение и постоянный контроль знаний о профилактике гипогликемий.

Относительно режима питания рекомендуется придерживаться индивидуальных предпочтений. Дробное питание (5-6 раз в день малыми порциями) позволяет избежать сильного чувства голода при уменьшении привычного объема питания, а также препятствует как постпрандиальной гипергликемии (порция углеводов в каждом приеме пищи должна быть невелика), так и гипогликемиям у больных на медикаментозной сахароснижающей терапии (частый прием небольших количеств углеводов). Для больных, выбирающих трехразовое питание, важно избегать переедания в вечернее время. В целом питание больных СД 2-го типа должно соответствовать современным рекомендациям по здоровому питанию.

Физические нагрузки

Физические упражнения рассматриваются как важный метод в структуре комплексной терапии СД 2-го типа. Кроме ускорения снижения веса, физическая активность улучшает чувствительность к инсулину и, как следствие этого, показатели углеводного обмена, а также нормализует липидемию. Если больной получает сахароснижающие препараты, должна соблюдаться осторожность в связи с возможной гипогликемией. Требуется также оценка состояния больного на предмет возможных противопоказаний для определенных видов упражнений (например, ИБС, неконтролируемая АГ, выраженная автономная и/или периферическая ней-ропатия, препролиферативная или пролиферативная ретинопатия, макулярный отек). Рекомендуются аэробные физические упражнения умеренной интенсивности продолжительностью 30-60 мин, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю. Суммарная продолжительность не менее 150 мин в неделю.

Медикаментозное лечение

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии

• Стратификация лечебной тактики в зависимости от исходного уровня HbA_{1c}, выявленного при постановке диагноза СД 2-го типа.

• Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA_{1c} осуществляется каждые 3 мес. Оценивать темп снижения HbA_{1c}.

• Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (т.е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA_{1c}) выполняется не позднее чем через 6 мес.

• Группы сахароснижающих препаратов с их характеристиками даны в главе 4. **Стратификация лечебной тактики в зависимости от исходного гликиро-**

ванного гемоглобина

При уровне HbA_{1c} 6,5-7,5% начинать лечение рекомендуется с монотерапии (рис. 10.4). Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий (метформин, иДПП-4, аГПП-1); при наличии ожирения и АГ предпочтительны аГПП-1 в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического АД. При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахаро-снижающих препаратов. Эффективным считается темп снижения HbA_{1c} >0,5% за 6 мес наблюдения.

При уровне HbA_{1c} 7,6-9,0% начинать лечение рекомендуется с комбинации 2 сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни (рис. 10.5). К наиболее рациональным комбинациям относятся сочетания метформина (базового препарата, снижающего инсулинорезистентность) и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина: иДПП-4, аГПП-1, ПСМ или гли-нидов. Комбинация метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котран-спортера 2-го типа оказывает эффект независимо от наличия инсулина в крови. Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий. Эффективным считается темп снижения HbA_{1c} >1,0% за 6 мес наблюдения.

При уровне HbA_{1c} >9,0% ситуация характеризуется наличием выраженной глюкозотоксичности, для снятия которой необходимо начинать инсулинотера-пию или комбинацию инсулина с пероральными сахароснижающими препара-тами/аГПП-1 (рис. 10.6). Если в «дебюте» заболевания определяется уровень HbA_{1c} более 9%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта - комбинации 2 или 3 саха-роснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии. Эффективным считается темп снижения HbA_{1c} ≥1,5% за 6 мес наблюдения.

Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов приведены в табл. 10.13.

К нерациональным комбинациям сахароснижающих препаратов относятся:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• ПСМ + глинид;

• аГПП-1 + иДПП-4;

• два препарата ПСМ;

• тиазолидиндионы + инсулин;

• ИКД+ иДПП-4, или аГПП-1, или глинид, или ПСМ;

• ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа + аГПП-1 (не изучена).

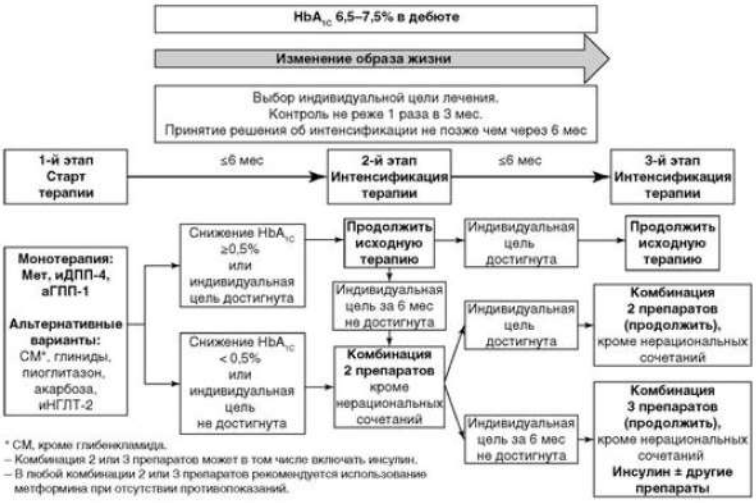


Рис. 10.4. Лечебная тактика при исходном уровне гликированного гемоглобина 6,5-7,5% (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2015 г.)

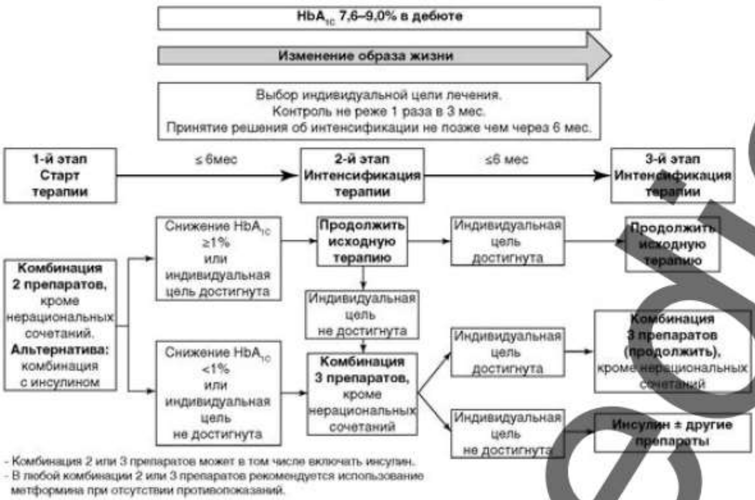


Рис. 10.5. Лечебная тактика при исходном уровне гликированного гемоглобина 7,6-9,0% (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2015 г.)

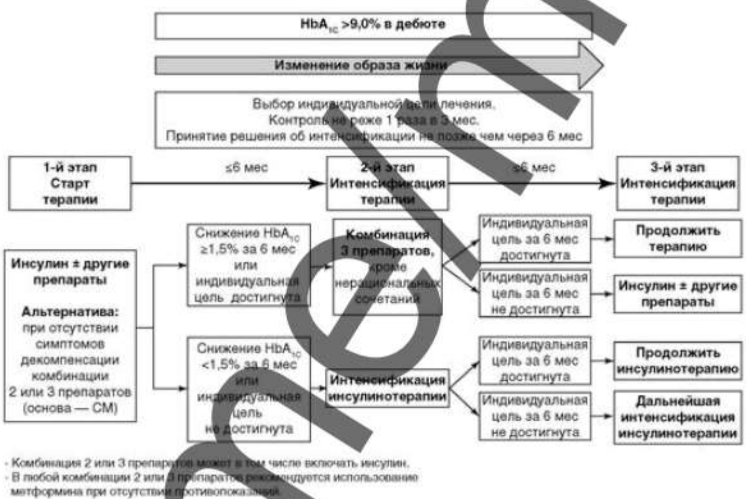


Рис. 10.6. Лечебная тактика при исходном уровне шифрованного гемоглобина >9,0% (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2015 г.)

Таблица 10.13. Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов

	Метформин	иДПП-4	СМ/глиниды	ТЗД	аГПП-1	Базальный инсульт	иНГЛТ-2

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Метформин		+	+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	Нет	+	+
СМ/глиниды	+	+		+	+	+	+
ТЗД	+	+	+		+	Нет	+
аГПП-1	+	Нет	+	+		+	+
Базальный инсульт	+	+	+	Нет	+		НИ
иНГЛТ-2	+	+	+	+	НИ	+	

НИ - комбинация не изучена.

Комментарий. В случае назначения комбинации трех сахароснижающих препаратов следует проверить рациональность сочетания каждого препарата с двумя другими. При необходимости интенсификации лечения очередность назначения сахароснижающих средств не регламентируется и должна определяться индивидуально. У лиц, получающих в составе комбинированной терапии базальный инсулин, можно продолжить интенсифицировать лечение посредством присоединения других сахароснижающих препаратов (при условии рационального сочетания всех средств, используемых в комбинации).

Инсулинотерапия

Число больных СД 2-го типа, требующих лечения инсулином, неуклонно возрастает, уже давно превысив количество больных СД 1-го типа. Следует отметить, что перевод на инсулин больных СД 2-го типа часто осуществляется слишком поздно, а нормальный метаболический статус достигается далеко не всегда, особенно при большой длительности заболевания. В ряде случаев инсулин должен назначаться очень рано, если вообще не с самого начала заболевания.

С момента установления диагноза больные СД 2-го типа должны быть осведомлены о возможном назначении инсулина с учетом прогрессирующего течения заболевания.

Показания к инсулинотерапии:

• у лиц с впервые выявленным СД 2-го типа - при уровне HbA_{1c} >9% и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации;

• у лиц с анамнезом СД 2-го типа - при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или комбинаций;

• при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;

• при кетоацидозе;

• при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Индивидуальный подход в выборе режима инсулинотерапии зависит от образа жизни конкретного пациента, особенностей течения заболевания, прежде всего от состояния гликемического контроля (табл. 10.14).

Показания для интенсификации инсулинотерапии при СД 2-го типа:

• отсутствие достижения индивидуальных целей терапии на предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3-6 мес;

• дальнейшее титрование дозы в одной инъекции ограничено из-за большой однократной дозы (увеличение риска развития гипогликемии);

• режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулиноте-рапии.

Таблица 10.14. Общие рекомендации по выбору режима инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа

Образ жизни	Течение заболевания	Выбор режима инсулинотерапии
Пациент неохотно обсуждает необходимость начала инсу-линотерапии / проявляет готовность использовать наиболее простой режим инсулинотерапии. Размеренный образ жизни. Низкая физическая актив-	Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций. Уровень HbA_{1c} выше целевого на 1,0-1,5%. Гипергликемия натощак	Аналог ИДД 1-2 раза в день или ИСДД 1 раз в день + перораль-ные сахароснижающие препара-ты/аГПП-1. ИСД (НПХ) 1-2 раза в день + пер-оральные сахароснижающие пре-параты/аГПП-1
ность. Живет один. Не может справляться с интенсивным режимом инсулинотерапии	Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций. Уровень HbA_{1c} выше целевого более чем на 1,5%. Постпрандиальная гипергликемия	Готовая смесь аналога ИУКД и про-таминированного аналога ИУКД 1-2 раза в день ± пероральные сахароснижающие препараты. Готовая смесь ИКД и ИСД (НПХ) 1-2 раза в день ± пероральные сахароснижающие препараты. Готовая комбинация аналога ИСДД и аналога ИУКД 1-2 раза в день ± пероральные сахароснижающие препараты
Активный образ жизни. Физические нагрузки, занятия спортом. Мотивация к самоконтролю. Способность справляться с требованиями к режиму инсулинотерапии и частоте инъекций	Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций. Уровень HbA_{1c} выше целевого более чем на 1,5%. Гипергликемия натощак и после еды	Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или ИСДД 1 раз в день + аналог ИУКД перед завтраком, обедом и ужином. ИСД (НПХ) 2-3 раза в день + ИКД перед завтраком, обедом и ужином

Варианты интенсификации представлены в табл. 10.15.

Таблица 10.15. Возможные варианты интенсификации инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа

Режим	Схема
Базис-болюсный режим	Аналог ИДД 1-2 раза в день или ИСДД 1 раз в день + аналог ИУКД перед завтраком, обедом и ужином.

https://t.me/medicina_free

	ИСД (НПХ) 2-3 раза в день + ИКД перед завтраком, обедом и ужином
Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина	Готовая смесь аналога ИУКД и протаминированного аналога ИУКД перед завтраком, обедом и ужином. Готовая смесь ИКД и ИСД (НПХ) перед завтраком, обедом и ужином
Режим многократных инъекций перед едой	Аналог ИУКД или инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином

После начала инсулинотерапии пациент должен по-прежнему уделять внимание рекомендованному образу жизни (питание, физические нагрузки) и по мере необходимости вносить в него соответствующие изменения.

Следует разъяснять пациенту с момента обнаружения у него СД, что инсулин является одним из ЛС для лечения данного заболевания и может стать главным и в конце концов незаменимым средством поддержания желаемого уровня гликемии на протяжении длительного времени.

Дозы инсулина индивидуальны, увеличение проводится постепенно, до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного обмена. Не существует ограничений в дозе инсулина.

Оценка эффективности лечения

Как и при СД 1-го типа, лечение должно оцениваться в основном по концентрации глюкозы в крови (у пожилых больных - глюкозы в моче), в том числе измеряемой самим больным в домашних условиях. Определение уровня HbA_{1c} может быть достаточно 1 раз в 3 мес. Современные цели лечения СД 2-го типа в отношении контроля гликемии выглядят следующим образом (см. табл. 10.2-10.4).

Впечатляющие результаты исследований *United Kingdom Prospective Diabetes Study* заставляют уделять больше внимания улучшению гликемического контроля. Было показано, что снижение HbA_{1c} на 1% позволяет уменьшить:

• все осложнения диабета на 21%;

• микрососудистые осложнения на 35%;

• инфаркт миокарда на 18%;

• инсульт на 15%;

• смертность, связанную с диабетом, на 25%;

• общую смертность на 17%.

Дальнейшее ведение больных

Разработан алгоритм обследования для больных СД 2-го типа. При отсутствии сосудистых осложнений стандартное обследование проводят по схеме, представленной в табл. 10.16.

Таблица 10.16. Динамическое наблюдение больных сахарным диабетом 2-го типа без осложнений

Показатель	Частота обследования
Самоконтроль гликемии	В дебюте заболевания и при декомпенсации - ежедневно несколько раз! В дальнейшем в зависимости от вида сахароснижаю-щей терапии: на интенсифицированной инсулинотерапии: не менее 4 раз ежедневно; на пероральной сахароснижающей терапии и/или аго-нистах рецепторов ГПП-1 и/или базальном инсулине: не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемиче-ский профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; на готовых смесях инсулина: не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; на диетотерапии: 1 раз в неделю в разное время суток
HbA_{1c}	1 раз в 3 мес
Непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови	По показаниям
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	2 раза в год
Микроальбуминурия	2 раза в год
Биохимический анализ крови (белок, общий холестерин, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевая кислота, мочевина, креатинин, калий, натрий, расчет СКФ)	Не менее 1 раз в год
Контроль АД	При каждом посещении врача. При наличии АГ самоконтроль 2-3 раза в день
ЭКГ	1 раз в год

Окончание табл. 10.16

Показатель	Частота обследования
ЭКГ (с нагрузочными тестами при наличии ≥2 факторов риска)	1 раз в год
Консультация кардиолога	1 раз в год
Осмотр ног	При каждом посещении врача
Оценка чувствительности стоп	Не реже 1 раза в год, по показаниям чаще
Проверка техники и осмотр мест инъекций инсулина	Не реже 1 раза в 6 мес
Осмотр офтальмолога (офтальмоскопия с широким зрачком)	1 раз в год, по показаниям чаще
Консультация невролога	По показаниям
Рентгенография грудной клетки	1 раз в год

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решают индивидуально.

ПРОГНОЗ

При эффективной терапии СД 2-го типа прогноз для жизни больных, как правило, относительно благоприятен. При неадекватном контроле гликемии резко возрастает риск микро- и макрососудистых осложнений СД. Свыше 55% больных СД 2-го типа умирают от инфаркта миокарда.

В проспективном исследовании *United Kingdom Prospective Diabetes Study,* продолжавшемся около 20 лет и включавшем более 5000 больных, показано, что снижение уровня HbA_{1C} на 1% позволяет уменьшить:

• все осложнения диабета на 21%;

• микрососудистые осложнения на 35%;

• инфаркт миокарда на 18%;

• инсульт на 15%;

• смертность, связанную с диабетом, на 25%;

• общую смертность на 17%.

Через 10 лет после окончания исследования *United Kingdom Prospective Diabetes Study,* были обнаружены достоверные преимущества раннего гликемического контроля (группа интенсивного лечения в первую фазу исследования), которые проявились в снижении риска развития:

• связанных с диабетом клинических исходов на 9%;

• инфаркта миокарда на 15%;

• смертности от любых причин на 13%;

• микрососудистых осложнений на 24%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Балаболкин М.И. и др. Современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения сахарного диабета: Пособие для врачей. - М., 2004. - 172 с.

2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

3. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю. и др. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом. - М.: Реафарм, 2004. - 193 с.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) //

Сахарный диабет. - 2015. - №1. - С. 4-22.

5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. - 2011. - № 4. - С. 6-17.

6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при СД 2-го типа (клинически рекомендации) // Сахарный диабет. - 2010. - №5. -

С. 9-16.

7. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабет. - Спецвыпуск №1.

8. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007-2012 годы» / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. -

2013. - Спецвыпуск №2. - С. 2-48.

9. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М: Медицинское информационное агентство, 2011.

10. Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ. - М., 1998. - 96 с.

11. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. W. et al. On behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // Br.

Med. J. - 2000. - Vol. 321. - P. 412-419.

12. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R., Feldman E.L., Martin C.L., Cleary P.A., Waberski B.H., Lachin J.M., Group ftDER. Effect of Prior Intensive Insulin Treatment During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes During the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)

Study // Diabetes Care. - 2010. - Vol. 33 (5). - P. 1090-1096. DOI: 10.2337/dc09-1941.

13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2015 // Diabetes Care. - 2015. - Vol. 38. - Suppl. 1. - P. s1-s93.

14. Boul N.G., Haddad E., Kenny G.P. et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of controlled clinical trials // JAMA. -

2001. - Vol. 286. - P. 121-827.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

15. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // New

Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 329. - P. 977-986.

16. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. -

WHO Guideline. 2013.

17. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications // Report of WHO Consultation. - 1999. - 59 p.

18. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff Jr D.C., Bigger J.T., Buse J.B. et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes // N. Engl. J. Med. - 2008 Jun. -
Vol. 358 (24). - P. 2545-2559.

19. Intensive Diabetes Therapy and Glomerular Filtration Rate in Type 1 Diabetes // New England Journal of Medicine. - 2011. - Vol. 365 (25). - P. 2366-2376. DOI: doi: 10.1056/

NEJMoa1111732.

20. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th Edition. - 2013.

21. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 diabetes. - 2012.

22. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. - 2014. - Vol. 38 (1). - P. 140-149.

23. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. - 2012. - Vol. 35 (6). - P. 1364-1379.

24. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium // Pediatric

Diabetes. - 2014. - Vol. 15 (Suppl. 20). - P. 1-290.

25. Nathan D.M., Zinman B., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S., Miller R., Orchard T.J. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005) // Arch

Intern Med. - 2009. - Vol. 169 (14). - P. 1307-3116. DOI: 10.1001/archinternmed. 2009.193.

26. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A., Einhorn D., Garber A.J., Grunberger G. et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control // Endocrine Practice. - 2009. - Vol. 15 (6). - P. 540-559.

27. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.W. et al. On behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // Br. Med. J. - 2000. -

Vol. 321. - P. 405-412.

28. The Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program // Diabetes Care. - 2005. - Vol. 28. - P. 888-894.

29. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformine on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. - 1998. -

Vol. 352. - P. 854-865.

30. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. - 1998. - Vol. 352. - P. 837-853.

31. White N.H., Sun W., Cleary P.A., Tamborlane W.V., Danis R.P., Hainsworth D.P., Davis M.D., Group ftD-ER Effect of Prior Intensive Therapy in Type 1 Diabetes on 10-Year Progression of Retinopathy in the DCCT/EDIC: Comparison of Adults and Adolescents // Diabetes. - 2010. - Vol. 59 (5). - P. 1244-1253. DOI: 10.2337/db09-1216.

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Григорян О.Р., Андреева Е.Н.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ГСД - это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД (табл. 10.17, 10.18).

Таблица 10.17. Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики гестационного сахарного диабета

ГСД, при первичном обращении в перинатальный центр		
Глюкоза венозной плазмы[1, 2]	ммоль/л	мг/дл
Натощак	≥5,1, но <7,0	≥92, но <126
ГСД, при проведении ПГТТ с 75 г декстрозы (глюкозы)		
Глюкоза венозной плазмы[1, 3]	ммоль/л	мг/дл
Через 1 ч	≥10,0	≥180
Через 2 ч	≥8,5 <11,1	≥153 <200

[1] Исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование проб цельной капиллярной крови не целесообразно.

[2] На любом сроке беременности (достаточно одного аномального значения измерения уровня глюкозы венозной плазмы).

https://t.me/medicina_free

[3] По результатам ПГТТ с 75 г декстрозы (глюкозы•) для установления ГСД достаточно хотя бы одного значения уровня глюкозы венозной плазмы из трех, которое было бы равным или выше порогового. При получении аномальных значений в исходном измерении нагрузка декстрозой (глюкозой•) не проводится; при получении аномальных значений во второй точке третье измерение не требуется.

Таблица 10.18. Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики манифестного (впервые выявленного) сахарного диабета во время беременности

Манифестный (впервые выявленный) СД у беременных*	
Глюкоза венозной плазмы натощак	≥7,0 ммоль/л (126 мг/дл)
Глюкоза венозной плазмы через 2 ч при проведении ПГТТ	≥11,1 ммоль/л (200 мг/дл)
HbA_{1c}**	≥6,5%
Глюкоза венозной плазмы независимо от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	≥11,1 ммоль/л (200 мг/дл)

* Если аномальные значения были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз манифестного СД во время беременности должен быть подтвержден уровнем глюкозы венозной плазмы натощак или HbA_{1c} с использованием стандартизированных тестов. При наличии симптомов гипергликемии для установления диагноза СД достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA_{1c}). В случае выявления манифестного СД он должен быть в ближайшие сроки квалифицирован в какую-либо диагностическую категорию согласно действующей классификации ВОЗ, например СД 1-го типа, СД 2-го типа и др. ** HbA_{1c} с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с *National Glycohemoglobin Standartization Programm* или *International Federation of Clinical Chemists* и стандартизированного в соответствии с референсными значениями, принятыми в *Diabetes Control and Complications Trial.*

Верификация ГСД не зависит от степени повышения уровня глюкозы в крови, от возможной потребности в инсулинотерапии на период беременности, а также от возможной персистенции гипергликемии после родов.

Широкое понятие ГСД имеет большую практическую ценность. Это означает, что ГСД - гетерогенный синдром в отношении выраженности клинических проявлений, патофизиологии и патогенеза.

КОД ПО МКБ-10

• O24 Сахарный диабет при беременности.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ГСД - частое осложнение беременности. Распространенность ГСД напрямую зависит от этнического состава населения и возможностей современных диагностических тестов.

Частота ГСД в общей популяции разных стран варьирует от 1 до 20%, составляя в среднем 7%. Указанные вариации обусловлены различиями в способах его диагностики и напрямую связаны с распространенностью СД 2-го типа в отдельных этнических группах. В Северной Америке распространенность ГСД значительно выше в областях, где население преимущественно латиноамериканское и/или коренное. В Северной Америке, Великобритании и Австралии ГСД намного чаще страдают выходцы из Азии (индийский субконтинент, Китай, Юго-Восточная Азия). Другие популяции с высоким риском ГСД - народность маори Новой Зеландии и население других тихоокеанских островов. Распространенность ГСД в популяциях выходцев из Африки выше таковой у представителей европеоидной расы. В других странах распространенность ГСД несколько ниже, чем в Северной Америке (например, 2% в этнически однородной Корее).

При распространенности 2-7% ГСД является одним из наиболее частых осложнений беременности наряду с АГ (10% и более), преждевременными родами (около 7%) и внутриутробной задержкой развития плода.

ДИАГНОСТИКА

В 2008 г. в г. Пасадене (США) Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности *(International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups)* были предложены для обсуждения новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study,* включавшего более 23 тыс. беременных женщин. В течение 2010-2011 гг. ряд развитых стран (США, Япония, Германия, Израиль и др.) самостоятельно приняли эти новые критерии, руководствуясь результатами исследования *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study.* В 2013 г. их одобрила ВОЗ.

В России, как практически во всех европейских странах, проводят тест с 75 г глюкозы.

Диагностика нарушений углеводного обмена при беременности проводится в 2 фазы (рис. 10.7).

1-я фаза проводится при первом обращении беременной к врачу. При первом обращении беременной к врачу любой специальности (акушеру-гинекологу, эндокринологу, терапевту, врачу общей практики) на сроке до 24 нед всем женщинам в обязательном порядке проводится одно из следующих исследований:

• глюкоза венозной плазмы натощак (определение глюкозы венозной плазмы проводится после предварительного голодания в течение не менее 8 ч и не более 14 ч);

• определение уровня HbA_{1c} с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с *National Glycohemoglobin Standartization*

Program или *International Federation of Clinical Chemists* и стандартизированного в соответствии с референсными значениями, принятыми в *Diabetes Control and Complications Trial;* исследование проводится в соответствии с Алгоритмами специализированной помощи больным сахарным диабетом, 7-й выпуск;

• глюкоза венозной плазмы в любое время дня независимо от приема пищи.

https://t.me/medicina_free

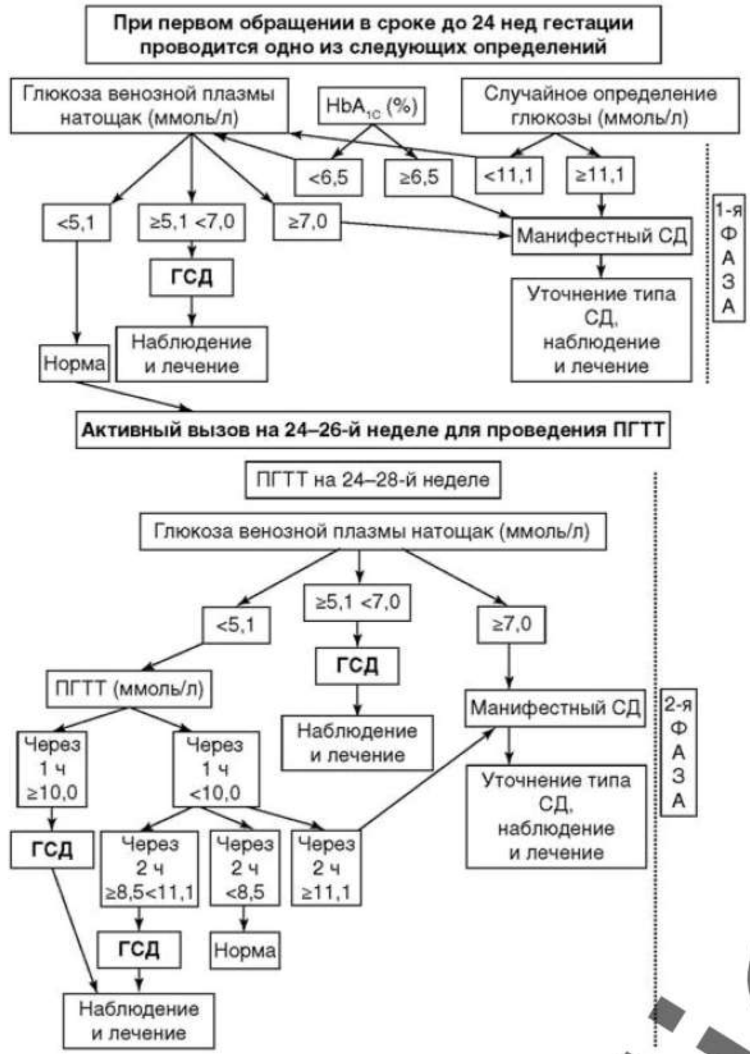


Рис. 10.7. Диагностика и скрининг гестационного сахарного диабета

В том случае, если результат исследования соответствует категории манифестного (впервые выявленного) СД (см. табл. 10.18), больная немедленно передается эндокринологу для уточнения типа СД в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.

Если уровень HbA_{1c} <6,5% или случайно определенный уровень глюкозы плазмы <11,1, то проводится определение глюкозы венозной плазмы натощак.

При уровне глюкозы венозной плазмы натощак ≥5,1, но <7,0 ммоль/л устанавливается диагноз ГСД (см. табл. 10.17).

2-я фаза проводится на 24-28-й неделе беременности. Всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24 и 28 нед проводится ПГТТ с 75 г декстрозы (глюкозы•). В исключительных случаях ПГТТ с 75 г декстрозы (глюкозы•) может быть проведен вплоть до 32-й недели беременности (высокий риск ГСД, размеры плода по данным ультразвуковых таблиц внутриутробного роста ≥75 перцентиля, ультразвуковые признаки диабетической фетопатии).

Показания к проведению ПГТТ:

• беременность.

Противопоказания к проведению ПГТТ:

• индивидуальная непереносимость глюкозы;

• манифестный СД;

• заболевания ЖКТ, сопровождающиеся нарушением всасывания глюкозы (демпинг-синдром или синдром резецированного желудка, обострение хронического панкреатита и т.д.).

Временные противопоказания к проведению ПГТТ:

• ранний токсикоз беременных (рвота, тошнота);

• необходимость соблюдения строгого постельного режима (тест не проводится до момента расширения двигательного режима);

• острое воспалительное или инфекционное заболевание. **Правила проведения ПГТТ.**

ПГТТ с 75 г декстрозы (глюкозы•) является безопасным нагрузочным диагностическим тестом для выявления нарушения углеводного обмена во время беременности.

Интерпретацию результатов тестирования проводят акушеры-гинекологи, терапевты, врачи общей практики.

t.me/medicina_free

Специальной консультации эндокринолога для установки факта нарушения углеводного обмена во время беременности не требуется.

Тест выполняется на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день) как минимум в течение 3 дней, предшествующих исследованию. Тест проводится утром натощак после 8-14-часового ночного голодания. Последний прием пищи должен обязательно содержать 30-50 г углеводов. Пить воду не запрещается. В процессе проведения пациентка должна сидеть. Курение до завершения теста запрещается. ЛС, влияющие на уровень глюкозы крови (поливитамины и препараты железа, содержащие углеводы, глюкокортикоиды, β-адреноблокаторы, β-адреномиметики), по возможности следует принимать после окончания теста.

Определение глюкозы венозной плазмы выполняется только в лаборатории на биохимических анализаторах либо на анализаторах глюкозы. Использование портативных средств самоконтроля (глюкометров) для проведения теста запрещено.

Забор крови производится в холодную пробирку (лучше вакуумную), содержащую консерванты: фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови) как ингибитор енолазы для предотвращения спонтанного гликолиза, а также этилендиаминте-траацетат или цитрат натрия как антикоагулянты. Пробирка помещается в воду со льдом. Затем немедленно (не позднее ближайших 30 мин) кровь центрифугируется для разделения плазмы и форменных элементов. Плазма переносится

в другую пластиковую пробирку. В этой биологической жидкости и производится определение уровня глюкозы. **Этапы проведения ПГТТ**

• 1-й этап. После забора первой пробы плазмы венозной крови натощак уровень глюкозы измеряется немедленно, так как при получении результатов, указывающих на манифестный (впервые выявленный) СД или ГСД, дальнейшая нагрузка декстрозой (глюкозой•) не проводится и тест прекращается. При невозможности экспресс-определения уровня глюкозы тест продолжается и доводится до конца.

• 2-й этап. При продолжении теста пациентка должна в течение 5 мин выпить раствор декстрозы (глюкозы•), состоящий из 75 г сухой (ангидрида или безводной) декстрозы (глюкозы•), растворенной в 250-300 мл теплой (37-40 °С) питьевой негазированной или дистиллированной) воды. Если используется декстрозы моногидрат, для проведения теста необходимо 82,5 г вещества. Начало приема раствора декстрозы (глюкозы•) считается началом теста.

• 3-этап. Следующие пробы крови для определения уровня глюкозы венозной плазмы берутся через 1 и 2 ч после нагрузки декстрозой (глюкозой•). При получении результатов, указывающих на ГСД после второго забора крови, тест прекращается, и третий забор крови не производится.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Физиологическая беременность характеризуется двумя главными изменениями в гомеостазе глюкозы. Первое - это непрерывная передача глюкозы к оплодотворенной яйцеклетке, т.е. к плоду и плаценте. Трансплацентарный транспорт глюкозы осуществляют белки-транспортеры глюкозы, главным образом -1 и -3. Из-за утилизации глюкозы плодом и плацентой для матери беременность можно охарактеризовать как состояние «ускоренного голодания». В этот период уровень глюкозы падает быстрее, чем у небеременных женщин, в то время как липолиз и кетогенез активизированы.

Второе - отмечаемое со II триместра беременности снижение чувствительности тканей к инсулину, или инсулинорезистентность. При этом инсулинорезистент-ность во время беременности отражается на метаболизме и глюкозы, и липидов. Скелетная мускулатура и жировая ткань становятся резистентными к стимулирующему влиянию инсулина на утилизацию глюкозы. В печени, вопреки подавляющему влиянию инсулина, увеличивается продукция эндогенной глюкозы. Вышеуказанные изменения происходят как у беременных женщин с нормальной массой тела, так и у пациенток с ИМТ более 29,9 кг/м².

Что касается метаболизма липидов, возникает резистентность тканей к ингиби-рующему влиянию инсулина на липолиз и окисление жирных кислот. Сама инсули-норезистентность ведет к постепенной компенсаторной стимуляции секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. Поэтому во время беременности повышены и уровень инсулина натощак (базальный), и уровень стимулированного с помощью внутривенного глюкозотолерантного теста инсулина (1-я и 2-я фазы инсулинового ответа). Кроме того, с увеличением срока гестации повышается и клиренс инсулина.

Повышенная инсулинорезистентность отличает беременность при ГСД от нормальной (физиологической) беременности. Инсулинорезистентность при ГСД, помимо углеводного и липидного, влияет предположительно и на белковый обмен. У данной категории женщин в условиях гиперинсулинемии снижена утилизация глюкозы плазмы крови инсулинзависимыми тканями, а продукция эндогенной глюкозы печенью увеличена.

Необходимо отметить, что инсулинорезистентность у пациенток с ГСД в сочетании с АГ (развившейся до 20 нед беременности) имеет более драматичные послед-

ствия, чем у женщин только с ГСД. Хотя уровень инсулина натощак у женщин с ГСД в пределах нормы или увеличен, секреция инсулина в ответ на глюкозу или прием пищи неадекватна степени инсулинорезистентности: особенно недостаточна 1-я фаза секреции при проведении ПГТТ или внутривенного глюкозотолерантного теста в сравнении с нормальной беременностью. При этом недостаточность ответного секреторного выброса инсулина отчетливее у женщин с ГСД и нормальной массой тела или ее дефицитом. Ответная секреция инсулина во 2-ю фазу не снижена, а может быть и повышена. Кроме того, ГСД характеризует увеличение концентрации проинсулина. Это говорит об ухудшении функции β-клеток.

С патогенетической точки зрения повышенная инсулинорезистентность в какой-то степени может быть объяснена избыточной массой тела или ожирением (факторы риска ГСД), которые чаще встречаются у женщин с ГСД. Генетические мутации, ответственные за развитие MODY, - это аутосомно-доминантная генетически и клинически неоднородная группа раннего начала диабета 2-го типа у молодых пациентов с дефектом секреции инсулина - также были найдены и у женщин с ГСД, включая мутацию гена глюкокиназы - причину развития MODY 2.

По мнению многих зарубежных исследователей, мутации глюкокиназы составляют 3-6% всех случаев ГСД и влияют на вес новорожденного. У женщин с ГСД также встречаются и другие «пострецепторные» аномалии (т.е. возникающие после связывания инсулина с рецептором). Например, у 50% женщин с ГСД выявили аномальную активность тирозинкиназы в скелетных мышцах и истощение резервов инсулинзависимого транспортера глюкозы-4 в адипоцитах.

С другой стороны, аутоантитела к инсулину, островковым клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе-65 и/или тирозинфосфатазе-2 были обнаружены у 10% женщин с ГСД, а антитела к поверхности островковых клеток - у 31% пациенток с

https://t.me/medicina_free

ГСД. Именно присутствие аутоантител (особенно множественных) увеличивает риск последующего развития СД 1-го типа у пациенток с ГСД.

В настоящее время существуют предгестационные и гестационные факторы риска ГСД. В американском исследовании *Nurses Health Study Cohort*, включавшем 14 613 женщин, выявили несколько предгестационных факторов риска, ассоциированных с высокой распространенностью ГСД:

• избыточную массу тела или ожирение;

• значительную прибавку массы тела после 18 лет;

• возраст женщины на момент беременности;

• этническую принадлежность;

• семейный анамнез в отношении СД;

• курение.

Факторы, которые как минимум в 2 раза увеличивают относительный риск развития ГСД:

• избыточная масса тела (ИМТ - 25-29,9 кг/м^2), ожирение (ИМТ >30 кг/м^2) по сравнению с худыми женщинами (ИМТ <20 кг/м^2);

• прибавка массы тела >10 кг после 18 лет по сравнению с прибавкой или снижением массы тела <5 кг;

• возраст женщины >40 лет по сравнению с 25-29 годами;

• монголоидная раса по сравнению с европеоидной расой.

Значимость фактора избыточной массы тела в разных этнических группах варьирует: большее значение для развития ГСД у коренных жителей Северной Америки, чем у некоренных. У скандинавской популяции с умеренным ожирением фактор массы тела также показателен.

Избыточная жировая ткань у женщин с ГСД прежде всего локализуется в брюшной полости («андроидный» тип ожирения). Увеличение соотношения «окружность талии/окружность бедер» это подтверждает. Низкорослость - фактор риска развития ГСД примерно у 20% женщин. И, наконец, СПКЯ и АГ, несомненно, связаны с повышенным риском развития ГСД.

По-видимому, вышеуказанные предгестационные факторы риска ГСД непосредственно связаны с инсулинорезистентностью: избыточная масса/ожирение с центральным распределением жировой ткани, низкорослость, этническая принадлежность, АГ. Таким образом, ГСД может быть рассмотрен как клиническое проявление инсулинорезистентности, так как в его патогенезе участвуют многие из метаболических составляющих данного понятия.

Существуют факторы риска развития ГСД, связанные с беременностью. Наиболее важный фактор - многоплодная беременность: беременность двойней повышает риск ГСД в 2 раза, а тройней - в 4-5 раз. Также есть работы, подтверждающие связь между ГСД и гипертензией во время беременности. В проспективном исследовании с участием около 3700 здоровых нерожавших женщин относительный риск развития гипертензии беременных (гестоз и преэклампсия) у пациенток с ГСД составил 1,54 (95%, доверительный интервал 1,28-2,11) по сравнению с женщинами, у которых не был верифицирован ГСД. Лечение преждевременных родов β-адреноблокаторами и/или глюкокортикоидами повышало риск развития ГСД на 15-20%. Женщины, получавшие длительную терапию стероидами, имели еще больший риск развития ГСД.

Таким образом, факторы риска развития ГСД:

• избыточная масса тела (более 20% от идеальной);

• СД 2-го типа у близких родственников;

• ГСД в анамнезе;

• нарушенная толерантность к глюкозе или нарушенная гликемия натощак в анамнезе;

• глюкозурия во время предшествующей или данной беременности;

• гидрамнион и/или крупный плод в анамнезе;

• рождение ребенка с массой тела более 4000 г или мертворождение в анамнезе;

• быстрая прибавка массы тела во время данной беременности;

• возраст женщины >30 лет. Группы риска:

• высокий риск - наличие НТГ или 3 и более других факторов риска;

• умеренный риск - нет НТГ, наличие 1-2 факторов риска;

• низкий риск - нет факторов риска.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ГСД не имеет специфических проявлений, поэтому необходимо проводить лабораторный скрининг даже у лиц с низким риском.

ЛЕЧЕНИЕ

После постановки диагноза ГСД на 1-м этапе назначают диету, соблюдение умеренной физической активности и мониторирование уровня глюкозы в крови. При неэффективности этих мер назначают инсулинотерапию. Таблетированные сахароснижающие препараты при ГСД противопоказаны!

Рациональное питание

Наблюдение акушерами-гинекологами, терапевтами, врачами общей практики!

Принципы диетотерапии:

• калорийность 25-30 ккал/кг идеальной массы тела;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• углеводы 35-40%;

• белки 20-25%.

Основы диетотерапии известны. Режим питания состоит из 3 основных приемов пищи и 3 перекусов. Из них 10-20% составляют белки, менее 10% - насыщенные жиры, а остальное - ненасыщенные жиры и углеводы. В последнее время обнаружено, что низкоуглеводная диета (<42%) обеспечивает лучший контроль гликемии и приводит к лучшему перинатальному исходу (чем диета с содержанием 45-50% углеводов). Необходимый суточный калораж рассчитывают по массе тела до беременности, или по ИМТ до беременности. Снижение суточного кало-ража до 1600-1800 ккал/сут у женщин с ожирением уменьшает гипергликемию, не вызывая кетонурию. С другой стороны, не следует значительно снижать калорийность (более чем на 50%): калораж 1200 ккал/сут приводит к значительной кетонемии у женщин с ГСД. Контроль уровня кетонурии помогает выявить недостаток калорий и углеводов в диете.

Физические нагрузки

Женщины с ГСД должны быть мотивированы продолжать умеренную физическую нагрузку. Программа физических нагрузок (по 20 мин 3 раза в неделю) в дополнение к диете ведет к лучшим результатам контроля гликемии, чем использование только диетотерапии.

Самоконтроль гликемии

Самоконтроль уровня глюкозы в крови - рутинная процедура для пациенток с ГСД (табл. 10.19).

Интересно отметить тот факт, что по некоторым данным одинаковая еда, которую дают женщинам с ГСД, приводит к более высокому уровню гликемии через 1 ч утром (07:00), чем вечером (21:00). Через 2 ч утренний и вечерний показатели становятся практически одинаковыми, в то время как 3-9-часовые показатели после еды были выше вечером. Данная закономерность, где 1-часовой уровень глюкозы был утром выше, вероятно, связана с физиологическим повышением концентрации кортизола в крови в 6-8 ч утра.

Инсулинотерапия

Самоконтроль выполняется пациенткой, результаты предоставляются врачу (см. табл. 10.19). Самоконтроль включает определение:

• гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров) натощак, перед и через 1 ч после основных приемов пищи;

• кетонурии или кетонемии утром натощак;

• АД;

• шевелений плода;

• массы тела;

• ведение дневника самоконтроля и пищевого дневника.

Таблица 10.19. Целевые показатели самоконтроля

Показатель	**Целевой уровень**
Глюкоза	**Результат, калиброванный по плазме**
Натощак	<5,1 ммоль/л
Перед едой	<5,1 ммоль/л
Перед сном	<5,1 ммоль/л
В 03:00	<5,1 ммоль/л
Через 1 ч после еды	<7,0 ммоль/л
Гипогликемии	Нет
Кетоновые тела в моче	Нет
АД	<130/80 мм рт.ст.

При появлении кетонурии или кетонемии введение дополнительного приема углеводов (=15г) перед сном или в ночное время.

ГСД сам по себе не является показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению.

Родоразрешение при ГСД целесообразно проводить не позднее 38-39 нед геста-ции. Акушер определяет показания к способу родоразрешения. Показания к плановому кесаревому сечению при ГСД являются общепринятыми в акушерстве. При наличии у плода выраженных признаков диабетической фенопатии во избежание родового травматизма (дистоция плечиков) показания для планового кеса-ревого сечения целесообразно расширить.

Ведение после беременности

Реклассификация состояния углеводного обмена матери на 45-60-й день после родов.

При нормальных цифрах гликемии - повторные обследования 1 раз в год. При выявлении НТГ - повторные обследования 1 раз в 3 мес. Планирование последующей беременности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. и др. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. - № 4. - 2012. - С. 4-10.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й выпуск). - М., 2015 - 120 с.

3. Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф., Титова Т.В., Головченко М.А., Котов Ю.Б. Распространенность гестационного сахарного диабета в Московской области: результаты скрининга Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - №4. - С. 81-84.

4. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. -

https://t.me/medicina_free

WHO Guideline. 2013.

5. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Washington (DC):National Academy of Clinical Biochemistry

(NACB) - 2011. - 104 p.

6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // Diabetes Care. - 2010. - Vol. 335. -

N 3. - P. 676-82.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Бондаренко И.З., Калашников В.Ю.

Сердечно-сосудистые заболевания в 75% случаев являются причиной госпитализаций и лидируют в структуре смертности среди заболевших СД.

Поражение сердца при СД является многокомпонентным и включает атероскле-ротическую окклюзию коронарных артерий, микроангиопатию и метаболические нарушения в миокарде, лежащие в основе формирования кардиоваскулярной формы диабетической кардиомиопатии. Формирование атеросклеротической бляшки проходит следующие условные стадии: в интиме и подслизистом слое артерий эндотелий становится проницаемым, начинается адгезия и миграция моноцитов, появляются отдельные пенистые клетки, что приводит к появлению «липидных пятен». Последние начинают сливаться и увеличиваться в размерах, превращаясь в атерому с липидным ядром внутри. Атерома эвалюционирует в фиброатерому, состоящую из фиброзной ткани и большого количества солей кальция. Такая бляшка не стабильна и склонна к разрывам с формированием тромботических масс. Механизмы образования атеросклеротической или тром-ботической окклюзий схожи у пациентов с СД и без, но в условиях нарушения углеводного обмена они протекают быстрее, агрессивней и часто бессимптомно: в популяции СД инфаркт миокарда может стать дебютом ИБС. Помимо этого, существуют диабет-ассоциированные факторы риска, негативно влияющие на механизмы атеросклероза и атеротромбоза: гипергликемия и гликирование белков крови, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, нарушения в системе гемостаза, изменения в липидном спектре.

Прогноз пациентов с СД и ИБС определяется и сопутствующими заболеваниями: ожирение, АГ, прогрессирующая нефропатия, атеросклеротические изменения в других артериальных бассейнах. В отчете экспертов Национальной образовательной программы по холестерину США пациенты с СД 2-го типа приравнены к больным ИБС по вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений.

Помимо традиционных механизмов формирования ишемии в миокарде, связанных с формированием атеросклеротической бляшки, существуют дополнительные сигнальные пути кислородного дефицита, такие как гипоксия-индуцированный фактор. Гипоксия-индуцированный фактор - это белок, состоящий из двух компонентов: 1b и 1a. При нормальном уровне кислорода гипоксия-индуцированный фактор-1a распадается. В условиях гипоксии распад белка прекращается, он накапливается внутри клетки и соединяется с гипоксия-индуцированным фактором-1b, образуя функциональный комплекс, запускающий транскрипцию индуцируемых гипоксией генов, следствием чего является уменьшение ишемии. При СД образование функционального комплекса гипоксия-индуцированного фактора нарушено, что приводит к дополнительному кислородному долгу в миокарде (рис. 10.8).

СД является фактором, стимулирующим развитие и прогрессирование артериальной кальцификации, или медиакальциноза. Этот процесс не является тождественным атеросклерозу: в его основе лежит формирование костной структуры, а не атеромы, он не зависит от уровня липидов и тесно связан с гипергликемией и инсулинорезистентностью. Медиакальциноз способен самостоятельно сужать просвет артерии, усугубляя течение ИБС.

Таким образом, поражение сердечно-сосудистой системы при СД является следствием нескольких составляющих. Принципиально важным является верификация диагноза ИБС, что позволит врачу сделать оптимальный выбор между медикаментозным, рентгенэндоваскулярным или хирургическим методами ее лечения.

Оценка сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете

Рекомендательные базы большинства международных, а также российских рекомендаций по сердечно-сосудистым заболеваниям относят СД к группе высокого (в отсутствии ИБС) и очень высокого сердечно-сосудистого риска (при наличии подтвержденной ИБС или ее эквивалентов). Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology* - ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (*European Association for the Study of Diabetes* - EASD) не рекомендует у пациентов с СД оценивать вероятность наступления сердечно-сосудистого события по шкалам рисков, применяемых в общей популяции (табл. 10.20). В последние несколько лет разработаны модели специально для популяции СД, оценивающие длительность течения СД, возраст, пол, опти-

мальность контроля АГ, наличие фибрилляции предсердий, ретинопатии, соотношение «альбумин/креатинин» в моче, уровень липидного показателя холестерина ЛПВП, состояние компенсации углеводного обмена по уровню HbA_{1c}.

https://t.me/medicina_free



Рис. 10.8. Формирование кислородного дефицита в миокарде при сахарном диабете

Таблица 10.20. Рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейской ассоциации по изучению диабета по оценке вероятности наступления сердечно-сосудистого события в популяции с сахарным диабетом

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Следует рассматривать пациентов с СД как группу высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений	IIa	C
Не рекомендуется использовать у больных СД шкалы прогнозирования риска, разработанные для общей популяции	III	C
Рекомендуется оценивать степень микроальбуминурии при стратификации риска у больных СД	I	B
Скрининг в отношении безболевой ишемии миокарда должен проводиться у больных СД очень высокого риска	IIa	C

План обследования больных СД с подозрением на наличие ИБС не отличается от диагностики ИБС у больных без диабета. Нагрузочный тест на тредмиле или велоэргометре позволяет предположить или подтвердить наличие ИБС.

У пациентов с ортопедическими нарушениями и/или сопутствующими осложнениями СД, такими как пролиферативная ретинопатия, синдром диабетической стопы, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, более оправ-

дано проведение стресс-эхокардиографии с медикаментозным сопровождением (добутамин, реже дипиридамол). В этом случае ишемические изменения на ЭКГ индуцируются не физической нагрузкой, а медикаментозно.

Другой проблемой поражения сердечно-сосудистой системы при СД является высокий процент безболевой ишемии миокарда. Безболевая ишемия миокарда встречается у 20-35% страдающих СД и имеющих хотя бы 1 фактор сердечнососудистого риска: медиакальциноз, субклинический атеросклероз в сонных или периферических артериях, протеинурию, кардиоваскулярную форму автономной нейропатии. От 35 до 70% пациентов с бессимптомной ишемией миокарда по данным коронароангиографии имеют окклюзирующее поражение артерий сердца. В остальных случаях изменения на ЭКГ по ишемическому типу не могут быть объяснены коронарным атеросклерозом и, возможно, являются следствием нарушения функции эндотелия, развития микроангиопатии и кислородного дефицита в миокарде.

Необходимо отметить, что у бессимптомных пациентов рутинный скрининг безболевой ишемии миокарда поддерживается не всеми рекомендациями. Он не рекомендуется Американской диабетологической ассоциацией, так как не влияет на исходы заболевания, как только становятся модифицированными сердечнососудистые факторы риска. При наличии протеинурии, периферического атеросклероза, высокого содержания коронарного кальция или желания пациента выполнять интенсивные физические нагрузки необходимо индивидуальное обследование, после проведения которого решается вопрос о медикаментозном лечении или выполнении коронароангиографии.

Перспективными для оценки ишемических изменений в миокарде при СД являются инновационные технологии неинвазивной визуализации коронарных артерий: МСКТ коронарных артерий, ПЭТ (табл. 10.21). При появлении ишемиче-ских изменений на ЭКГ и/или нарушения локальной кинетики левого желудочка по данным нагрузочного теста проводится коронароангиография для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Таблица 10.21. Предсказательная ценность различных методов визуализации коронарных артерий у пациентов с прогнозируемой ишемической болезнью сердца

	Отсутствие симптомов (скрининг)	Симптомы ИБС			Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
		Предварительная вероятность[b] ИБС				
		низкая	средняя	высокая		
Коронароангиография	IIIA	IIIA	IIbA	IA	IA	IA
МСКТ	IIIB	IIbB	IIaB	IIIB	IIbB	IIaB
МРТ	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC

https://t.me/medicina_free

Стресс-эхокардиография	IIIA	IIIA	IA	IIIA[d]	IA	IA
Ядерно-магнитный резонанс	IIIA	IIIA	IA	IIIA[d]	IA	IA
Стресс МРТ	IIIB	IIIC	IIaB	IIIB[d]	IIaB	IIaB
ПЭТ	IIIB	IIIC	IIaB	IIIB[d]	IIaB	IIaB

[b] Предварительная вероятность ИБС основывается на клинической картине.

[d] У пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий, доказанным коронароангиографией (тест может быть полезен для определения стратегии и объема реваскуляризации миокарда).

Медикаментозная терапия стабильной ишемической болезни сердца при сахарном диабете

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Эта группа ЛС доказала свою эффективность в предупреждении внезапной коронарной смерти в общей популяции. В настоящее время β-адреноблокаторы рекомендуются для длительного приема пациентам с перенесенным инфарктом миокарда, стабильной стенокардией, хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. Влияние β-адреноблокаторов на прогноз жизни больных СД было впервые проанализировано в Норвежском многоцентровом исследовании, оценившем влияние неселективного β-адрено-блокатора тимолола на выживаемость пациентов после инфаркта миокарда. Прием тимолола пациентами с СД сопровождался снижением летальности на 63% и повторного инфаркта миокарда - на 83%.

β-Блокаторы неоднородны по своему составу, имеют разные фармакологические профили и степень селективности к адренорецепторам. Некоторые из них обладают вазодилатирующими свойствами, опосредованными блокадой α-адренорецепторов (карведилол) или способностью к собственной стимуляции монооксида азота (небиволол).

Высокоселективный метопролол достоверно снижает сердечно-сосудистую смертность в общей популяции. Крупное многоцентровое исследование MERIT-HF (был включен 3991 пациент, из них 25% - пациенты с СД) подтвердило преимущество влияния метопролола на выживаемость у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Исследование CIBIS-II посвящено изучению эффективности бисопролола в лечении недостаточности кровообращения. Исходно в исследование было включено более 2500 пациентов, имеющих тяжелую стадию сердечной недостаточности III-IV класса по NYHA (фракция выброса левого желудочка составила менее 35%), и оно было прекращено досрочно в связи с неоспоримым преимуществом назначения β-блокаторов в схему лечения пациентов, имеющих хроническую сердечную недостаточность. При отдельном анализе подгруппы больных СД 2-го типа, получавших бисопролол, оказалось, что риск смертности, включая гибель от сердечнососудистой патологии, был почти вдвое ниже, чем у лиц, не получающих лечение β-адреноблокаторами.

Карведилол блокирует β_1-, β_2- и α_1-рецепторы. Результаты крупных клинических исследований с участием карведилола доказали его высокую эффективность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В исследовании GEMINI оценивалось гипотензивное действие карведилола и метопролола тартрата[р] у пациентов с СД 2-го типа и АГ (всего 1235 человек) и проанализирована эффективность этих препаратов в предупреждении прогрессирования микроальбуминурии как маркера сердечно-сосудистого риска. Анализ исследования GEMINI показал, что степень снижения АД при одновременном применении блокатора ренинан-гиотензиновой системы с карведилолом или метопрололом одинакова для обоих β-адреноблокаторов, но карведилол сдерживал развитие микроальбуминурии у лиц с СД 2-го типа и АГ в большей степени, чем метопролол тартрат[р]. Такой эффект карведилола может быть связан с его антиоксидантным действием и снижением сосудистой проницаемости в почечных клубочках. Карведилол оказался более эффективным и в метаболическом контроле: его α_1-блокирующие свойства улучшали чувствительность к собственному инсулину, что отражалось в отсутствии изменений уровня HbA_{1c} при неизменной сахароснижающей терапии, в то время как на фоне приема метопролола этот показатель достоверно увеличился.

Приведенные исследования позволили ESC и EASD в 2006 г. рекомендовать селективные β-адреноблокаторы: метопролол, бисопролол и карведилол использовать как препараты первой линии для лечения сердечной недостаточности у больных СД 2-го типа.

БЛОКАТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

При СД РААС играет ключевую роль в развитии как АГ и ДН, так и сердечнососудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения. В связи с этим назначение блокаторов РААС является патогенетически обоснованным.

В Рекомендациях по лечению АГ Европейское общество гипертонии *(European Society of Hypertension* - ESH) и ESC, опубликованных в 2013 г., учтены данные новых рандомизированных клинических исследований, которые показали, что снижение АД ниже 130/80 мм рт.ст. у больных СД, так же как у других пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, не обосновано. Блокаторы РААС (ИАПФ или БРА) широко применяются у больных СД в целях профилактики ДН или уменьшения ее выраженности. Но факт положительного воздействия на протеинурию не сопровождается снижением сердечно-сосудистых заболеваний при диабете. Согласно Рекомендациям ESH/ESC, гипотензивную терапию у больных СД следует начинать при уровне систолического АД более 140 мм рт.ст. При этом необходимо добиваться стойкого снижения систолического АД менее 140 мм рт.ст., диастоли-ческого АД менее 80-85 мм рт.ст. Поскольку ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы доказали свою эффективность в профилактике протеинурии, целесообразно включать в комбинацию гипотензивной терапии ИАПФ или БРА. Вместе с ними целесообразно назначение тиазидовых диуретиков, что дает дополнительный гипотензивный эффект (табл. 10.22).

Кроме того, блокаторы РААС предотвращают развитие постинфарктного ремо-делирования сердца. В основе ремоделирования сердечной мышцы лежит активация нейрогуморальных систем - симпатоадреналовой и РААС, поэтому ингибиторы РААС являются необходимой медикаментозной составляющей у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в том числе в популяции СД.

Согласно рекомендациям ESH/ESC, для лечения АГ могут использоваться все классы антигипертензивных средств, однако выбор лекарства для конкретного пациента должен учитывать имеющиеся осложнения СД. Чаще всего для оптимального контроля АГ назначается комбинированная терапия, включающая дополнительно антагонисты кальция, блокаторы имидазолиновых рецепторов и при необходимости α-блокаторы.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Таблица 10.22. Тактика лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом (Рекомендации Европейского общества гипертонии/Европейского общества кардиологов, 2013)

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
В то время как назначение антигипертензивной медикаментозной терапии больным диабетом с систолическим АД ≥160 мм рт.ст. является обязательным, настоятельно рекомендуется начинать фармакотерапию также при систолическом АД ≥140 мм рт.ст.	I	A
У больных СД рекомендуется целевое значение систолического АД <140 мм рт.ст.	I	A
У больных СД рекомендуется целевое значение диастоли-ческого АД менее 85 мм рт.ст.	I	A

Окончание табл. 10.22

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
У больных диабетом рекомендуется и можно использовать все классы антигипертензивных препаратов. Возможно, предпочтительны блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии	I	A
Рекомендуется подбирать препараты индивидуально с учетом сопутствующей патологии	I	C
Одновременное назначение двух блокаторов ренин-ангиотензиновой системы не рекомендуется, и у больных СД его следует избегать	III	B

СТАТИНЫ

Впервые факторы, влияющие на вероятность развития сердечно-сосудистых событий в популяции СД 2-го типа, изучались в исследовании *United Kingdom Prospective Diabetes Study*. Как показало это исследование, декомпенсация углеводного обмена, оцениваемая по уровню HbA_{1c}, является не первым и не основным фактором риска ИБС. Повышение концентрации холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л увеличивало риск развития кардиоваскулярных заболеваний на 57%, а снижение холестерина ЛПВП на 1 ммоль/л уменьшало вероятности их наступления на 36%.

При СД имеются некоторые особенности дислипидемии, так называемая диабетическая триада, которая характеризуется гипертриглицеридемией, снижением концентрации холестерина ЛПВП, повышением количества мелких плотных частиц атерогенных ЛПНП; наличием гликозилированных ЛПНП и более высоким, чем в общей популяции, содержанием аполипопротеинов В. Кроме того, функционально неполноценны ЛПОНП, а также повышена концентрация мелких и плотных частиц ЛПВП и хиломикрон. Эти аномалии делают липидный профиль пациента с СД более атерогенным, чем у пациентов без СД.

В последние годы особое внимание уделяется холестерину не-ЛПВП, так как он связан с атерогенным аполипопротеином В и является интегральным показателем общего числа атерогенных частиц в плазме - ЛПОНП, липопротеинов промежуточной плотности + ЛПНП, т.е. лучше отражает степень кардиоваскулярного риска по сравнению с уровнем холестерина ЛПНП, особенно у пациентов с СД [10].

Уровень холестерина не-ЛПВП высчитывается по формуле: общий холестерин - холестерин ЛПВП; совместно с апоВ является дополнительной терапевтической мишенью для гиполипидемической терапии [11]. Желательный уровень холестерина не-ЛПВП составляет <3,3 ммоль/л (менее ~130 мг/дл), уровень апо-протеина В <100 мг/дл (табл. 10.23).

В Рекомендациях EASD/ESC [4] стратегия по первичной профилактике похожая, но есть дополнения.

• Интенсификация терапии статинами должна рассматриваться до назначения комбинации статинов с эзетимибом - IIa C.

• Использование препаратов для повышения уровня холестеринов ЛПВП в целях предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2-го типа не рекомендуется.

В Рекомендациях Американской диабетической ассоциации (5), напротив, предлагается добиваться повышения концентрации холестерина ЛПВП более 1 ммоль/л для мужчин и более 1,3 ммоль/л для женщин, а также снижать уровень триглицеридов менее 1,7 ммоль/л. Однако класс рекомендации и уровень доказательности невысокий: IIB (желательно, но не обязательно). Данные рекомендации

также придерживаются жесткой стратегии в отношении снижения холестерина ЛПНП в популяции СД: менее 1,8 ммоль/л или более 50% при невозможности достичь целевой уровень.

Таблица 10.23. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в популяции сахарным диабетом

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Всем больным СД 1-го типа с наличием микроальбуминурии и ХБП рекомендуется снижение уровня холестерина ЛПНП (минимум на 30%) назначением статинов в качестве средства выбора (в некоторых случаях показана комбинированная терапия) независимо от исходной концентрации холестерина ЛПНП	I	C
У пациентов с СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями или ХБП, а также у пациентов в возрасте >40 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием одного и более других факторов риска или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень холестерина ЛПНП составляет <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл); дополнительными целями терапии являются уровни холестерина не-ЛПВП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и апопротеина В <80 мг/дл	I	B
У пациентов с СД 2-го типа основной целью терапии является достижение уровня холестерина ЛПНП <2,5 ммоль/л (менее ~100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня холестерина не-ЛПВП <3,3 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня апопротеина В <100 мг/дл	I	

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Резюме: в последних рекомендациях ESC/Европейского общества по изучению атеросклероза [11] стратификация риска представлена группами сердечно-сосудистого риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий риск. Медикаментозная профилактика, наряду с коррекцией модифицируемых факторов - ожирение, курение, оптимизация уровня АД и физических нагрузок, - рекомендуется пациентам высокого и очень высокого риска. Пациенты с СД без микрососудистых осложнений относятся к группе высокого риска, при наличии сердечно-сосудистого заболевания - очень высокого риска. В рекомендациях ESC/Европейского общества по изучению атеросклероза предлагается рассматривать медикаментозное снижение холестерина ЛПНП с целью первичной профилактики в случаях, когда общий сердечно-сосудистый риск высокий или очень высокий.

До 2012 г. целевой уровень холестерина ЛПНП для лиц с высоким риском составлял 2,5 ммоль/л, с 2012 г. считается важным снижать этот показатель ниже 1,8 ммоль/л. Такой же низкий уровень холестерина ЛПНП должен быть при проведении терапии у больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

В декабре 2013 г. вышли новые американские Рекомендации по дислипидемии Национальной образовательной программы по холестерину IV, в которых изменена стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Выделены 4 группы для лечения статинами:

• предлагается проводить терапию статинами умеренными и высокими дозами (2 режима приема статинов);

• отсутствует понятие целевого уровня холестерина ЛПНП;

• другая липидоснижающая терапия, кроме статинов: фибратов, никотиновой кислоты, эзетимиба, ω-3-полиненасыщенных жирных кислот, не рекомендуются, так как не снижает сердечно-сосудистые риски;

• предложен новый калькулятор сердечно-сосудистого риска *(Pooled Cohort Eguations)*, который, помимо традиционных факторов, учитывает расовую принадлежность и концентрацию холестерина ЛПВП. Последние Рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину-IV в качестве первичной и вторичной профилактики сердечнососудистых заболеваний предлагают использовать только конкретные статины: розувастатин, аторвастатин и симвастатин как имеющие большую доказательную базу своего преимущества, в том числе в популяции СД (табл. 10.24).

Таблица 10.24. Выбор статина в зависимости от интенсивности липидоснижающей терапии

Интенсивный (снижение холестерина ЛПНП более 50%)
Розувастатин 20 (40) мг
Аторвастатин 40 (80) мг
Умеренно интенсивный (снижение холестерина ЛПНП на 30-50%)
Розувастатин 5 (10) мг
Аторвастатин 10 (20) мг
Симвастатин 20 (40) мг

Согласно последним Рекомендациям Национальной образовательной программы по холестерину-IV, упрощается схема назначения статинов пациентам с СД 1-го и 2-го типа: при возрасте от 40 до 75 лет, отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний - умеренная интенсивность терапии статинами, при наличии ИБС или ее эквивалентов - высокая интенсивность терапии статинами. При уровне холестерина ЛПНП более 4,9 ммоль/л высокоинтенсивная терапия статинами применяется в любом возрасте независимо от наличия или отсутствия ИБС. Однако окончательный выбор стратегии признается за клиницистом.

Остается спорным вопрос - исключение американскими экспертами понятия целевого уровня холестерина ЛПНП.

По мнению европейских и российских экспертов, целевые уровни являются важнейшим инструментом в повседневной клинической практике, помогая взаимодействию пациента и врача и улучшая приверженность терапии. Кроме того, подход к снижению риска в целом должен быть индивидуальным для каждого пациента.

При сравнении Европейских и Американских рекомендаций следует отметить, что они отличаются своими стратегиями по снижению липидов, но это не умоляет их общего акцента на важность снижения уровня холестерина ЛПНП в популяции

СД (табл. 10.25).

Таблица 10.25. Сравнение Европейских и Американских рекомендаций в отношении первичной профилактики при сахарном диабете

	ESC/Европейская ассоциация по изучению диабета	**Американский колледж кардиологии/ Американская ассоциация сердца**
Первичная профилактика при СД	СД в сочетании с другими факторами риска или поражением органов-мишеней: целевой уровень холестерина ЛПНП <1,8 ммоль/л или, при невозможности его достичь 50% снижение. Неосложненный СД (т.е. отсутствие микрососудистых поражений) - целевой уровень менее 2,5 ммоль/л	СД с высоким риском: высокая интенсивность терапии стати-нами. СД с низким риском: умеренная интенсивность терапии статинами

Российские рекомендации основаны на Европейских рекомендациях 2011 г., т.е. рассматривают пациентов с СД как группу высокого риска, при наличии сопутствующего сердечно-сосудистого поражения - очень высокого риска с соответствующим достижением уровня холестерина ЛПНП менее 1,8 ммоль/л.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Применение интервенционного вмешательства проводится при сохранении симптомов стенокардии (или ее эквивалентов), несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, и/или при наличии доказанных значимых стенозов ствола левой коронарной артерии, проксимальной трети передней межжелудочковой артерии, многососудистом поражении в сочетании с обширной зоной ишемии миокарда (табл. 10.26).

Таблица 10.26. Показания к проведению реваскуляризации миокарда

https://t.me/medicina_free

Ангиографические факторы, влияющие на прогноз	Степень и локализация стеноза в коронарных артериях	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
	Стеноз ствола левой коронарной артерии >50%[b]	I	A
	Стеноз проксимальной трети передней межжелудочковой артерии >50%[b]	I	A
	2- или 3-сосудистое поражение при наличии сниженной фракции выброса левого желудочка[b]	I	B
	Стеноз >50% единственного функционирующего сосуда[b]	I	C
Клинические факторы	Наличие стеноза >50% при сохранении стенокардии или ее эквивалентов, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение	I	A
	Одышка/симптомы хронической сердечной недостаточности при наличии более 50% стеноза коронарной артерии	IIa	B
	Отсутствие ограничивающих симптомов на оптимальной медикаментозной терапии	III	C

Реваскуляризация миокарда в популяции СД проводится по тем же принципам, что и у пациентов без СД: выполняются баллонная ангиопластика коронарных артерий с имплантацией стентов с лекарственным покрытием или аортокоро-нарное шунтирование - аутовенозное и/или одностороннее или билатеральное маммаро-коронарное шунтирование. Необходимость проведения реваскуляри-зации миокарда определяется для каждого пациента индивидуально, с учетом сопутствующих заболеваний, микро- и макрососудистых осложнений СД, а также предпочтений самого пациента.

После имплантции стентов с лекарственным покрытием проводится двойная антитромботическая терапия клопидогрелем в дозе 75 мг и ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-100 мг в сутки, т.е. в тех же объемах, что и у пациентов без СД. Если эндоваскулярное лечение проводится экстренно (острый коронарный синдром) и пациент ранее не принимал клопидогрель, то должна быть применена нагрузочная доза 600 мг перед предполагаемым вмешательством:

• в дальнейшем пациенты с имплантированным стентом должны принимать клопидогрель в дозе 75 мг не менее 12 мес, если нет высокого риска кровотечения; прием ацетилсалициловой кислоты проводится пожизненно;

• перед имплантацией стента кардиолог должен объяснить пациенту необходимость длительной двойной антитромботической терапии и убедиться в приверженности пациента к лечению;

• у больных, которым планируется проведение чрескожного коронарного вмешательства, но в силу каких-либо причин прием двойной антитромбо-тической терапии может быть прерван в течение последующих 12 мес, рассматриваются другие варианты лечения ИБС: проведение ангиопластики или аортокоронарного шунтирования.

В специальном разделе Рекомендаций, посвященном больным СД, предложено:

• не использовать голометаллические стенты (IA);

• после проведения ангиопластики и стентирования коронарных артерий у пациентов, принимающих метформин, функция почек должна быть тщательно исследована (IC);

• у пациентов с почечной недостаточностью метформин должен быть отменен за 48 ч до эндоваскулярного вмешательства (IIC).

В последних Рекомендациях ESC/EASD при эндоваскулярном лечении острого коронарного синдрома у пациентов с СД предпочтение отдается прасугрелу (не зарегистрирован в России) и тикагрелору (зарегистрирован в России) как альтернатива клопидогрелу.

Сердечно-сосудистая терапия и риск новых случаев возникновения сахарного диабета: соотношение «риск/польза»

Пациенты с СД составляют группу высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время все международные и Российские рекомендации придерживаются тактики интенсивного снижения уровня холестерина ЛПНП, оптимизации медикаментозной терапии, направленной на уменьшение ишемии миокарда (β-адреноблокаторы, нитраты), коррекцию АД (блокаторы ренин-ангиотензиновой системы), пожизненный прием актилсалициловой кислоты.

В последние годы появились факты, что при всей неоспоримости в предотвращении сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов любой группы риска статины могут вызывать новые случаи СД в общей популяции. Чаще проблема дебюта СД на фоне приема статинов возникает у лиц с высокой вероятностью его развития. Так, в исследовании *Jupiter* было включено 17,8 тыс. мужчин и женщин без ИБС, с нормальным уровнем холестерина ЛПНП и повышенным уровнем С-реактивного белка. Пациенты были рандомизированы на получение розувастатина в дозе 10 мг или плацебо в течение 2 лет. Исходно целью *Jupiter* было доказать целесообразность назначения статинов пациентам с формально низким сердечно-сосудистым риском. И действительно, на фоне приема стати-нов достоверно уменьшилось количество нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, реваскуляризирующих вмешательств на коронарных артериях, общей смертности. Более 65% участников исследования имели факторы риска развития СД: НТГ, ожирение. При субанализе данного исследования выявлено достоверное увеличение случаев заболевания СД у пациентов, имеющих хотя бы один фактор риска ее развития (табл. 10.27).

Таблица 10.27. Случаи впервые выявленного сахарного диабета в исследовании *Jupiter* в зависимости от факторов риска

	Розувастатин	Плацебо	Δ	Относительный риск (95% доверительный интервал)	p
Нет факторов риска	12 (0,18)	12 (0,18)	0	0,99 (0,45-2,21)	0,99
1 и более факторов риска	258 (2,12)	204 (1,65)	54	1,28 (1,07-1,54)	0,01

Авторы *Jupiter* сделали вывод, что преимущества терапии статинами в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности превышают риск, связанный с развитием СД, который чаще развивается у пожилых пациентов, имеющих факторы риска его дебюта. Относительный риск развития СД на фоне высоких доз статинов увеличивается на 12%, но относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний снижается на 16%.

Еще одной группой препаратов, потенциально влияющих на углеводный обмен, являются β-адреноблокаторы. По итогам исследования *the Carvedilol Or Metoprolol European Trial* показано, что при пятилетнем наблюдении впервые выявленный СД у

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

пациентов с хронической сердечной недостаточностью более часто выявляется при лечении метопрололом, чем при лечении карведилолом (оба препарата рекомендованы к применению в качестве приоритетных у пациентов с СД, имеющих хроническую сердечную недостаточность и систолическую дисфункцию миокарда). Предосторожность в отношении метопролола в популяции СД обозначена и в последних совместных Рекомендация ESH/ESC, опубликованных в 2014 г.: β-адреноблокаторы менее эффективны в отсрочке поражения органов-мишеней, чем ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, а также влияют на чувствительность к инсулину, особенно метопролол.

Пациентам с уже имеющимся СД необходимо проводить первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе с применением ста-тинов и β-адреноблокторов, особенно при наличии ИБС. У пациентов с факторами риска развития СД, пожилым пациентам назначение этих ЛС должно проводиться обоснованно, с тщательным мониторированием уровня гликемии и HbA_{1c}.

Сахароснижающая терапия и сердечно-сосудистая безопасность

Согласно последним Рекомендациям EASD/ESC, в вопросах безопасности влияния различных стратегий сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистую систему существуют определенные пробелы в знаниях, которые заключаются в том, что долгосрочные исходы сердечно-сосудистых заболеваний для большинства сахароснижающих стратегий пока не изучены. Уровень гликемии (гликемия натощак, 2 ч - глюкоза плазмы, HbA_{1c}), при котором сердечно-сосудистая система находится в благоприятных условиях, не известен, поскольку не было исследований с данным конкретным вопросом.

В крупных международных плацебо-контролируемых исследованиях *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* и *Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention* доказано, что строгий контроль гликемии может предотвращать развитие микрососудистых осложнений СД, однако не приносит дополнительных преимуществ в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. Более того, исследование *Action to Control Cardiovascular*

Risk in Diabetes закончилось досрочно из-за достоверного увеличения сердечнососудистой смертности.

У пациентов с СД и ИБС, перенесших баллонную ангиопластику и стентирова-ние коронарных артерий, риск развития повторных стенозов зависит от многих факторов: активности неоинтимальной интимы, лекарственного покрытия стента, области его имплантации и т.д., в том числе какая сахароснижающая терапия проводится. Наиболее безопасными являются бигуаниды и тиазолидиндионы, причем последние способны предотвращать формирование неоинтимальной интимы. Производные сульфонилмочевины, напротив, увеличивают вероятность развития рестеноза в коронарных артериях после эндоваскулярного лечения. Пациенты, находящиеся на инсулинотерапии, как правило, имеют более тяжелое поражение коронарных артерий и чаще нуждаются в повторной реваскуляризации миокарда.

Безопасность сахароснижающих препаратов, влияющих на секрецию инкре-тинов - иДПП-4 и глюкагонподобных пептидов-1, в настоящее время изучается. Опубликованы результаты крупного общенационального ретроспективного Датского регистра с включением 40 028 пациентов с СД, не имеющих сердечнососудистого анамнеза. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: на получение стандартных схем терапии - метформин с препаратами сульфонилмочевины и метформин с инсулином, третью группу составили пациенты, получающие мет-формин с препаратами инкретинового ряда. Наблюдение длилось в течение 5 лет. Количество наступивших серьезных сердечно-сосудистых событий достоверно не различалось во всех трех группах. В Британском исследовании с включением 11 257 пациентов с СД сравнивались 2 стратегии снижения гликемии с применением метформина в сочетании с препаратами сульфонилмочевины и метформи-на в сочетании с иДПП-4. Исследование длилось в течение 6 лет. У пациентов, принимающих метформин и иДПП-4, общая и сердечно-сосудистая смертность наступали достоверно реже. В то же время есть данные, что препараты, влияющие на секрецию инкретинов, могут усугублять течение хронической сердечной недостаточности.

В целом новые сахароснижающие стратегии с применением инкретинов рассматриваются как безопасные и, возможно, полезные в отношении сердечнососудистой системы, учитывая их плейотропные эффекты: позитивное влияние на липидный профиль, снижение концентрации С-реактивного белка. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stratmann B., Tschoehe D. Pathobiology and cell interactions of platelet in diabetes // Diab. Vasc.Dis. Res. - 2005. - Vol. 2. - P. 16-23.

2. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. - 2001. - Vol. 285. - P. 2486-2589.

3. Metabolism, hypoxia and the diabetic heart. Lisa C. Heather, Kieran Clarke. - January 2011.

4. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD; the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). See comment in PubMed Commons below // Eur. Heart. J. - 2013 Oct. - Vol. 34 (39). - P. 3035-3087.

5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2014 // Diabetes Care. - 2014. - Vol. 37 (suppl. 1). - P. S14-S80.

6. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Authors/ Task Force Members; Wijns W., Kolh Ph., Danchin N., Di Mario C., Falk V., Folliguet T., Garg S. et al., P. EACTS Clinical Guidelines Committee; Kolh Ph., Alfieri O., Dunning J., Elia S., Kappetein P., Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P. // European Heart Journal (2010) doi; 10.1093/eurheartj/ehq277.

7. Norwegian Multicenter Study of Timolol after Myocardial Infarction) (Gundersen T., Kjekshus J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients // Diabetes Care. - 1983. - Vol. 6. - P. 285-290.

8. Smith S.C., Allen J., Blair S.N., Bonow R.O., Brass L.M., Fonarow G.C. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease; 2006 update; endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 47. - P. 2130-2139.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension; the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens See comment in PubMed Commons below. - 13 Jul. - Vol. 31 (7). - P. 1281-1357.

10. Robinson J.G., Wang S., Smith B.J., Jacobson T.A. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk // J. Am. Coll Cardiol. - 2009. - Vol. 53. - P. 316-322.

11. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Atherosclerosis. - 217S (2011). - S1-S44.

12. Goff D.C. Jr, Lloyd-Jones D.M., Bennett G., Coady S., D'Agostino R.B. Sr., Gibbons R., Greenland P., Lackland D.T., Levy D., O'Donnell C.J., Robinson J., Schwartz J.S.,

Smith S.C. Jr, Sorlie P., Shero S.T., Stone N.J., Wilson P.W. 2013 ACC/AHA guideline

on the assessment of cardiovascular risk; a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. - 2013. -

doi; 10.1161/01.cir. 0000437741.48606.98.

13. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H., Bairey Merz C.N., Blum C.B., Eckel R.H., Goldberg A.C., Gordon D., Levy D., Lloyd-Jones D.M., McBride P., Schwartz J.S., Shero S.T., Smith S.C. Jr, Watson K.,Wilson P.W.F. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. - 2013. - doi; 10.1161/01.cir. 0000437738.63853.7a.

14. Ridker P.M. et al. Lancet. - 2012. - Vol. 380. - P. 565-571. Метаанализ 5 исследований (Preiss D. et al. JAMA. - 2011. - Vol. 305. - P. 2556-2564).

15. Lexis C.P.H., Rahel B.M., Meeder J.G., Zijlstra F., van der Horst I.C.C. . The role of glucosae lowering agents on restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus // Cardiovascular Diabetology. - 2009. - Vol. 8(41).

doi:10.1186/1475-2840-8-41.

16. Mogensen U.M., Andersson C., Fosbol E.L., Schramm T.K., Vaag A., Scheller N.M., Torp-Pedersen C., Gislason G. & Kober L. Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus - a retrospective nationwide study // Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2014. - Vol. 16. - P. 1001-1008.

17. Morgan C.L. Diabetes Obes Metab. - 2014 Apr 25. doi; 10.1111/dom. 12306.

ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Липатов Д.В.

Диабетическая офтальмопатия - патологический процесс невоспалительного характера в глазу, обусловленный нарушением углеводного обмена. Наиболее характерное проявление диабетической офтальмопатии - диабетическая ретинопатия. Помимо этого, обнаруживают диабетическую катаракту, заболевания век (хронический блефарит, халазион, ячмени и др.), транзиторное нарушение остро-

ты зрения (при значительных колебаниях гликемии) - все эти проблемы могут существовать у пациентов с СД как отдельно, так и в сочетании с диабетической ретинопатией.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАТАРАКТА

Диабетическая катаракта чаще локализуется ближе к задней капсуле хрусталика, нередко бывает двусторонней. Она патогенетически связана с неудовлетворительной компенсацией СД. В настоящее время широкое распространение получила факоэмульсификация помутневшего хрусталика с имплантацией эластичной интраокулярной линзы в сохраненную собственную капсулу хрусталика. Часто диабетическая катаракта характеризуется различной степенью несостоятельности связочно-капсулярного аппарата (подвывих различной степени). Для ее коррекции проводят дополнительную транссклеральную шовную фиксацию имплантируемой интраокулярной линзы. Имплантация в этих случаях переднекамерных интраокулярных линз и ирис-клипс линз с креплением к радужной оболочке нежелательна из-за возможности развития эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы, передней пролиферации, возникновения рубеоза радужки и вторичной глаукомы.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

Диабетическая ретинопатия - микрососудистое осложнение СД с поражением сосудов сетчатки (развитием микроаневризм, мягких и твердых экссудатов, кровоизлияний), проявляющееся экссудативными изменениями сетчатки, макулопати-ей и пролиферативным ростом новообразованных сосудов.

КОД ПО МКБ-10

- E10.3+ Инсулинзависимый сахарный диабет с поражениями глаз (сахарный диабет 1-го типа с поражениями глаз).
- E11.3+ Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражениями глаз (сахарный диабет 2-го типа с поражениями глаз).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Диабетическую ретинопатию обнаруживают у 85% больных СД 1-го типа с 20-летним стажем заболевания и в среднем диагностируют у 40% всех больных СД 1-го типа. Ретинопатию имеют 20% пациентов с СД 2-го типа уже в момент постановки диагноза СД. Диабетическая ретинопатия - самая частая причина слепоты у больных СД.

СКРИНИНГ

В настоящее время во всем мире придают большое значение скринингу диабетической ретинопатии. Регулярное обследование, контроль лечения и цифровая архивация полученных данных (состояния глазного дна) - «золотой стандарт» при ведении таких пациентов.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время принята классификация диабетической ретинопатии (рекомендованная ВОЗ), в соответствии с которой различают непролиферативную, пре-пролиферативную, пролиферативную стадии и осложнения.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез развития диабетической ретинопатии сложен и еще окончательно не ясен. Предполагают, однако, что наряду с нарушением обмена углеводов и других сопряженных с ним видов обмена в патогенезе диабетической рети-

нопатии принимают участие наследственные факторы. Установлено, что одним из основных факторов возникновения диабетической ретинопатии служит нарушение окислительно-восстановительных процессов в сетчатке. Локальные отеки в сетчатке, сужение капилляров и расширение вен приводит к появлению микроаневризм, точечных кровоизлияний и очагов роста новообразованных сосудов.

Прогрессируя, процесс распространяется на прилежащее стекловидное тело. Новообразованные сосуды сетчатки - источник кровоизлияний в стекловидное тело, что приводит к его задней отслойке. Полная отслойка стекловидного тела, когда задняя гиалоидная мембрана полностью отходит от заднего полюса глаза и подтягивается вперед, случается сравнительно редко. Чаще задняя гиалоидная мембрана отслаивается частично, сохраняя связь с диском зрительного нерва.

Нарушение проницаемости гематоофтальмического барьера приводит к миграции в стекловидное тело сосудистых факторов роста, которые запускают механизм клеточной пролиферации. Особенно активно рост пролиферативной ткани идет по задней гиалоидной мембране.

В случаях, когда полная отслойка стекловидного тела не произошла и задняя гиалоидная мембрана по всей поверхности прилежит к сетчатке, пролиферация может развиваться между сетчаткой и задней гиалоидной мембраной, продвигаясь по ее поверхности. В этих случаях могут возникать как преретинальные кровоизлияния, так и прорыв крови через заднюю гиалоидную мембрану в стекловидное тело с развитием в нем пролиферативных процессов.

Дальнейшее разрастание фиброзной ткани, конденсация и сокращение волокон стекловидного тела ведут к усилению тракций сетчатки и могут быть причиной массивных гемофтальмов, а иногда и отслойки сетчатки.

Пролиферативные процессы в переднем отрезке глаза характеризуются ростом новообразованных сосудов в радужной оболочке (рубеоз) и изменением угла передней камеры, что приводит к развитию вторичной (неоваскулярной или рубе-озной) глаукомы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Непролиферативная стадия диабетической ретинопатии характеризуется расширением вен и капилляров, микроаневризмами, множеством ретинальных кровоизлияний, экссудативных очагов, которые располагаются преимущественно в парамакулярной зоне (рис. 10.9, см. цв. вклейку).

Кровоизлияния имеют вид небольших точек или пятен округлой формы, темного цвета, располагаются в центральной зоне глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки. Также возникают кровоизлияния штрихообразного вида. Твердые и мягкие экссудаты локализуются в основном в центральной части глазного дна и имеют желтый или белый цвет, четкие или расплывчатые границы. Важный элемент непролиферативной диабетической ретинопатии - отек сетчатки, располагающийся в центральной (макулярной) области или по ходу крупных сосудов (рис. 10.10). Зрение, как правило, не нарушено.

Препролиферативная стадия диабетической ретинопатии сопровождается более выраженными изменениями: множественные ретинальные кровоизлияния, большое количество твердых и мягких «ватообразных» экссудативных очагов в ишемизированных зонах (рис. 10.11, см. цв. вклейку, 10.12).

Картину глазного дна могут дополнять венозные аномалии (четкообразность, извитость, петли, удвоение и/или выраженные колебания калибра сосудов) и интраретинальные микрососудистые аномалии. Изменения на сетчатке захватывают не только парамакулярную, но и макулярную область, что сопровождается снижением остроты зрения.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

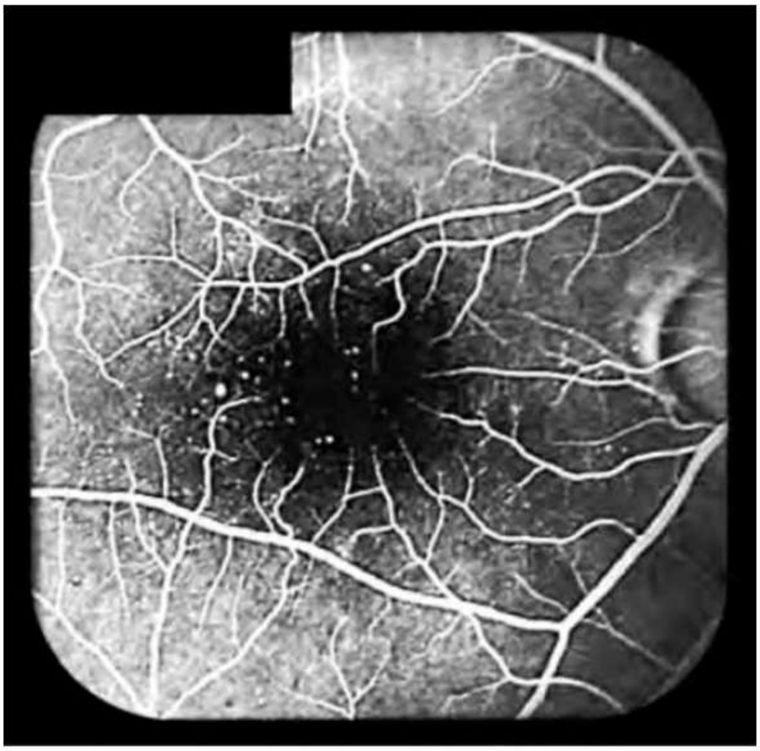


Рис. 10.10. Флюоресцентная ангиография того же пациента

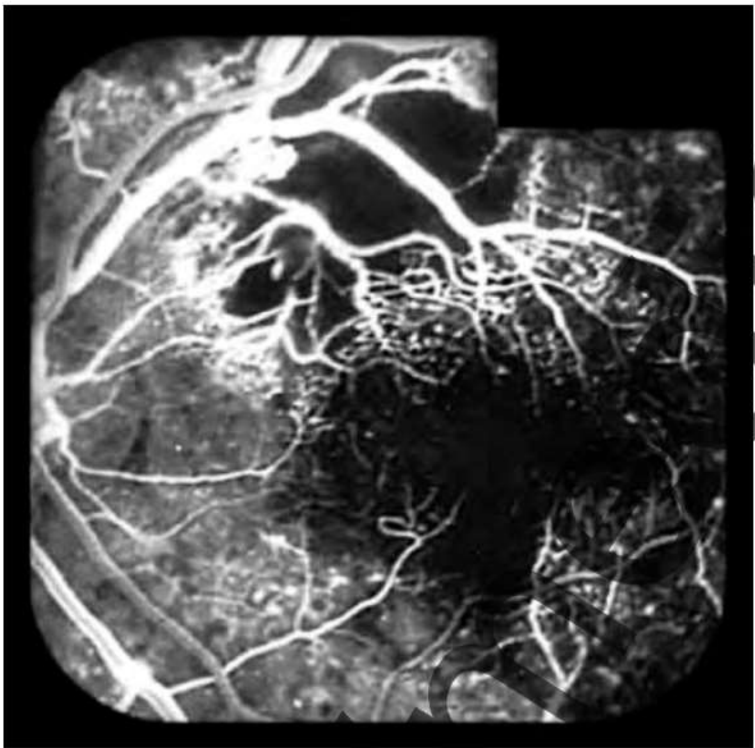


Рис. 10.12. Флюоресцентная ангиография того же пациента

Пролиферативная стадия диабетической ретинопатии характеризуется появлением новообразованных сосудов не только по всему полю сетчатки (рис. 10.13, см. цв. вклейку), но и в области диска зрительного нерва, с их интенсивным проникновением в стекловидное тело (рис. 10.14, см. цв. вклейку).

В области преретинальных кровоизлияний происходит образование фиброзной ткани. Новообразованные сосуды весьма тонкие и хрупкие, поэтому часто возникают новые кровоизлияния. Повторные кровоизлияния в стекловидное тело с пролиферативным ростом новообразованных сосудов приводят к развитию витреоретинальных тяжей и тракционной отслойке сетчатки. При росте сосудов в радужной оболочке глаза возникает угроза развития вторичной рубеозной глаукомы.

Новообразованные сосуды заднего отдела глаза отличаются от нормальных сосудов сетчатки своими особыми свойствами, в том числе экстраретинальным ростом, ростом по поверхности задней гиалоидной мембраны, редукцией после удаления задней гиалоидной мембраны. Поэтому главная задача витреорети-нальной хирургии при пролиферативной диабетической ретинопатии - полное удаление задней гиалоидной мембраны как субстрата для роста новообразованных сосудов.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика диабетической ретинопатии базируется на основных офтальмологических методах исследования: визометрии, периметрии, тонометрии, биомикроскопии переднего отрезка глаза, прямой или обратной офтальмоскопии глазного дна. К

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

специальным методам исследования относят УЗИ глазного яблока при помутнении хрусталика и стекловидного тела, флуоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию и фотографирование глазного дна для архивации данных.

Следует отметить, что самым характерным офтальмоскопическим проявлением диабетической ретинопатии служат микроаневризмы - цилиндрические выпячивания и расширения капиллярных стенок, расположенные проксимально в венозных посткапиллярах сетчатки. Наряду с расширением капилляров и микроаневризмами при офтальмоскопии обнаруживают облитерацию капилляров и различной величины кровоизлияния. Микроаневризмы могут возникать и при гипертонической болезни или после тромбоэмболии сосудов сетчатой оболочки, но они, в отличие от микроаневризм при диабетической ретинопатии, располагаются, как правило, на периферии сетчатки, поражают прекапилляры, бывают более массивными и регрессируют.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение диабетической ретинопатии, как и других поздних осложнений СД, базируется на оптимальной компенсации гликемии для данного пациента наряду с нормализацией показателей жирового, белкового и водно-солевого обмена.

В настоящее время доказано, что использование ангиопротекторов [винпоцетин (кавинтон•), пентоксифиллин (трентал•), этамзилат и др.] для лечения диабетической ретинопатии не только малоэффективно, но и опасно в плане возникающих осложнений.

Одним из эффективных методов лечения диабетической ретинопатии была и остается лазерная коагуляция сетчатки. Ее своевременное проведение в адекватном объеме позволяет стабилизировать процесс в 80-90% при непролифера-тивной и препролиферативной и в 50-60% случаев при пролиферативной стадии заболевания. Если патологический процесс ограничен отдельными участками, проводят фокальную лазерную коагуляцию сетчатки в пределах пораженных участков. При обширных изменениях и выраженной пролиферации применяют панретинальную лазерную коагуляцию сетчатки. Лечение проводят в несколько этапов (сеансов) под контролем флуоресцентной ангиографии. Цель лазерной коагуляции сетчатки - прекращение функционирования неполноценных новообразованных сосудов, которые представляют основную угрозу развития таких тяжелых осложнений, как гемофтальм, отслойка сетчатки, рубеоз радужки и вторичная глаукома. Значительные кровоизлияния, наличие плотных пролифератов в стекловидном теле, помутнение хрусталика затрудняют, а иногда делают невозможным проведение лазерной коагуляции сетчатки.

В последнее время было проведено множество исследований, подтвердивших роль эндотелиального сосудистого фактора роста в патогенезе диабетической

ретинопатии. Показано, что использование антисосудистого эндотелиального фактора роста препаратов представляется перспективным в качестве эффективной терапии как в случае диабетического макулярного отека, так и при выраженных пролиферативных изменениях на глазном дне у пациентов с СД. Сейчас на территории Российской Федерации для интравитреального введения используется единственный антисосудистый эндотелиальный фактор роста - препарат ранибезумаб. Ведутся большие исследовательские работы по поиску новых ЛС и апробируются новые пути их введения для достижения большей эффективности.

В настоящее время применяют и другой эффективный метод лечения проли-феративной стадии диабетической ретинопатии - витрэктомию. Она показана при массивных, длительно не рассасывающихся гемофтальмах, отслойке сетчатки. Кровоизлияние на единственно видящем глазу и двусторонний гемофтальм считают также показанием к срочной витрэктомии. При тяжелой васкуляризации радужки, свежих кровоизлияниях в стекловидное тело и при общем тяжелом состоянии пациента от витрэктомии следует воздержаться. Для решения вопроса о тактике лечения, возможности проведения и выборе анестезии необходима согласованная работа офтальмолога, эндокринолога и анестезиолога.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Талстян Г.Р., Роживанов Р.В.

Диабетическая нейропатия - патогенетически связанное с СД сочетание синдромов поражения нервной системы, классифицируемое в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозговых нервов (дистальная или периферическая диабетическая нейропатия) и (или) вегетативной нервной системы (висцеральная, или автономная, диабетическая нейропатия) при исключении других причин их поражения.

Согласно данному определению, диабетическим можно считать лишь тот тип повреждения периферической нервной системы, при котором исключены другие причины развития полинейропатии, например токсическое (алкогольное) поражение, другие заболевания эндокринной системы (гипотиреоз).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота развития различных форм нейропатии среди больных СД достигает 65-80%. Диабетическую нейропатию диагностируют в любом возрасте, однако клинические проявления чаще обнаруживают у лиц старше 50 лет. Практически с одинаковой частотой диабетическая нейропатия развивается у больных СД 1-го и 2-го типа. Самая частая форма поражения периферической нервной системы - диабетическая диффузная периферическая полинейропатия (около 80%). Вторая по частоте - автономная диабетическая нейропатия (обнаруживают у 15% больных СД на момент постановки диагноза и у 50% - через 20 лет после начала заболевания). Чаще всего страдает вегетативная иннервация сердечно-сосудистой системы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Диффузная нейропатия:

• дистальная симметричная нейропатия:

◊ с преимущественным поражением чувствительных нервов (сенсорная

форма диабетической нейропатии); ◊ с преимущественным поражением двигательных нервов (моторная форма

диабетической нейропатии);

◊ с комбинированным поражением (сенсомоторная форма диабетической нейропатии);

• автономная нейропатия:

https://t.me/medicina_free

◊ ЖКТ: атония желудка, диабетическая энтеропатия (ночная и постпранди-альная диарея);

◊ сердечно-сосудистой системы: безболевой инфаркт миокарда, ортостати-

ческая гипотония, нарушение ритма сердца; ◊ мочевого пузыря;

◊ половой системы: эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция; ◊ других органов и систем: нарушение зрачкового рефлекса, нарушение потоотделения, отсутствие симптомов гипогликемии. **Фокальная нейропатия:**

• нейропатия черепных нервов;

• мононейропатия (верхних или нижних конечностей);

• множественная мононейропатия;

• полирадикулопатия;

• плексопатия;

• туннельные синдромы (в строгом смысле это не нейропатии, так как клинические признаки обусловлены сдавлением, возможно, неизмененного нерва).

Различают следующие **стадии диабетической полинейропатии:**

• стадия 0 - признаки нейропатии отсутствуют;

• стадия I (субклиническая) - есть изменения периферической нервной системы, обнаруживаемые специальными количественными неврологическими тестами, при этом отсутствуют клинические признаки нейропатии;

• стадия II - стадия клинических проявлений, когда наряду с измененными неврологическими тестами присутствуют симптомы нейропатии;

• стадия III характеризуется выраженными нарушениями функции нервов, приводящими к тяжелым осложнениям, в том числе к развитию синдрома диабетической стопы.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез диабетической нейропатии до конца не ясен. Основной патогенетический фактор диабетической нейропатии - хроническая гипергликемия, приводящая в конечном итоге к изменению структуры и функции нервных клеток.

Вероятно, наиболее важную роль играют микроангиопатия (изменения *vasa nervorum* с нарушением кровоснабжения нервных волокон) и метаболические нарушения, к которым относят:

• активизацию полиолового шунта (нарушение обмена фруктозы) - альтернативный путь метаболизма глюкозы, в результате чего она превращается в сорбит под действием альдозоредуктазы, затем во фруктозу; накопление сорбита и фруктозы ведет к повышению осмолярности межклеточного пространства и отеку нервной ткани;

• снижение синтеза компонентов мембран нервных клеток, приводящее к нарушению проведения нервного импульса;

• неферментативное и ферментативное гликозилирование структурных белков нервного волокна (миелина и тубулина), приводящее к демиелинизации и нарушению проведения нервного импульса; гликозилирование белков базальной мембраны капилляров вызывает ее утолщение и расстройство обменных процессов в нервных волокнах;

• усиление окислительного стресса и угнетение антиоксидантной системы с последующим накоплением свободных радикалов (прямое цитотоксиче-ское действие);

• аутоиммунные процессы (по некоторым данным, антитела к инсулину перекрестно связывают фактор роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Субклиническая стадия диабетической нейропатии

Клинические признаки отсутствуют. Нейропатию обнаруживают только с помощью специальных методов исследования. При этом возможно изменение результатов:

• электродиагностических тестов: уменьшение проводимости нервного импульса в чувствительных и двигательных периферических нервах, снижение амплитуды индуцированных нервно-мышечных потенциалов;

• тестов на чувствительность: вибрационную, тактильную, температурную;

• функциональных тестов, характеризующих деятельность вегетативной нервной системы: нарушение функции синусного узла и ритма сердца, нарушение зрачкового рефлекса.

Клиническая стадия диабетической нейропатии Диффузная нейропатия

• Для дистальной симметричной нейропатии характерны:

◊ боли (обычно умеренные, тупые и тянущие, преимущественно в стопах и голенях, усиливающиеся в покое, особенно в вечернее и ночное время суток и уменьшающиеся при физической нагрузке);

◊ онемение, парестезии (в том числе ощущения «ползания мурашек», «поверхностного покалывания»), дизестезии (извращение чувствительности), аллодинии (неприятные или болевые ощущения от любого прикосновения одежды, постельных принадлежностей), гиперестезии, чувство жжения (чаще в подошвах);

◊ нарушения чувствительности (вибрационной - самые ранние проявления; тактильной, болевой, температурной, мышечно-суставного чувства или проприоцепции в суставах дистальных фаланг больших пальцев обеих стоп); также может нарушаться генитальная чувствительность с развитием задержки эякуляции;

◊ арефлексия (обычно выпадение ахиллова рефлекса с обеих сторон);

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ нарушения мышечно-суставного чувства в дистальных межфаланговых суставах больших пальцев ног;

◊ позднее возможны двигательные нарушения. Симптомы **автономной диабетической нейропатии** определяются локализацией поражения.

• Для автономной диабетической нейропатии сердечно-сосудистой системы характерно:

◊ безболевая ишемия и инфаркт миокарда (обнаруживают только с помощью ЭКГ);

◊ сниженная вариабельность сердечного ритма, в том числе отсутствие адекватного прироста ЧСС при нагрузке, отсутствие изменений ЧСС при глубоком дыхании, опыте Вальсальвы, ортостатической пробе;

◊ тахикардия в покое (поражение блуждающего нерва);

◊ ортостатическая гипотензия (поражение симпатической иннервации).

• Для автономной диабетической нейропатии ЖКТ характерно: ◊ дисфагия (нарушение моторики пищевода);

◊ чувство переполнения желудка, иногда тошнота, возможна постпранди-альная гипогликемия (вследствие нарушения эвакуации из желудка);

◊ ночная и постпрандиальная диарея, сменяющаяся запорами (в результате

поражения иннервации кишечника); ◊ недержание стула (дисфункция сфинктера прямой кишки).

• При автономной диабетической нейропатии мочеполовой системы отмечают: ◊ нарушение опорожнения мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый

рефлюкс и атонию мочевого пузыря, сопровождающиеся повышенным

риском развития мочевых инфекций; ◊ эректильную дисфункцию; ◊ ретроградную эякуляцию.

• При автономной диабетической нейропатии других органов и систем возможны:

◊ нарушение зрачкового рефлекса; ◊ нарушение адаптации к темноте;

◊ нарушение потоотделения (повышенное потоотделение при еде, снижение

потоотделения дистальных отделов конечностей); ◊ отсутствие симптомов гипогликемии. **Фокальные нейропатии.** Клинические проявления этих редких видов нейро-патий определяются локализацией поражения.

• Фокальные нейропатии ишемической этиологии

◊ Для диабетической амиотрофии (проксимальной нейропатии) характерно: - внезапное начало, чаще у мужчин пожилого возраста; - нередко анорексия и депрессия; - слабость и атрофия мышц бедра; - боли в области спины и бедер; - трудность при подъеме из положения сидя;

- обычно асимметричный характер поражения или начало с одной стороны с последующим вовлечением другой конечности; - улучшение состояния при нормализации гликемии. ◊ Диабетическая радикулоплексопатия: - чаще развивается при СД 2-го типа;

- характерна односторонняя прогрессирующая боль в области грудной клетки;

- возможны нарушения чувствительности в области иннервации пораженного нерва; - характерно спонтанное выздоровление. ◊ Мононейропатии развиваются обычно у лиц старше 40-45 лет. Характерные признаки мононейропатии включают: - острое или подострое начало; - асимметричность процесса;

- поражение черепно-мозговых нервов (отводящего и глазодвигательного, дистальных отделов лицевого) с развитием соответствующих симптомов (чаще двоения в глазах, парезов);

- иногда боль в области глаза, головные боли;

- спонтанное выздоровление.

• Туннельные нейропатии. Связаны в первую очередь не с нарушением кровоснабжения или метаболизма нервов, а с их сдавлением в анатомически образованных «туннелях». Возможны туннельные синдромы со сдавлением срединного, локтевого, лучевого, бедренного, латерального кожного нерва бедра, малоберцового, а также медиального и латерального подошвенных нервов. Наиболее часто при СД обнаруживают синдром запястного канала (сдавление срединного нерва). Для туннельных синдромов характерны:

◊ медленное начало;

◊ постепенное прогрессирование и отсутствие спонтанного выздоровления (в отличие от типичных мононейропатий);

◊ клинические симптомы синдрома запястного канала включают парестезию большого, указательного и среднего пальцев; по мере прогрессиро-вания заболевания обнаруживают снижение болевой чувствительности в этих пальцах, атрофию короткой мышцы, отводящей большой палец.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз диабетической нейропатии ставят на основании соответствующих жалоб, наличия в анамнезе СД 1-го или 2-го типа, данных стандартизированного клинического обследования и инструментальных методов исследования, включающих количественные сенсорные, электрофизиологические (электромиография) и автономные функциональные тесты.

Жалобы и стандартизированное клиническое обследование

Для количественной оценки интенсивности болевых ощущений используют специальные шкалы: общую шкалу симптомов, визуальную аналоговую шкалу, шкалу Мак-Гилла, Гамбургский опросник по болевому симптому.

Инструментальные методы исследования

https://t.me/medicina_free

Большое значение инструментальных методов исследования нарушений чувствительности заключается в том, что они позволяют диагностировать диабетическую нейропатию еще до появления клинических признаков. Недостатком всех перечисленных ниже исследований служит их неспецифичность: указанные нарушения возможны при нейропатиях, не связанных с СД.

• Оценку **вибрационной чувствительности** проводят градуированным камертоном (Riedel-Seifert с частотой колебаний 128 Гц) на кончиках больших пальцев обеих стоп троекратно с вычислением среднего значения (в норме: >6 условных единиц из 8).

• Для оценки **тактильной чувствительности** используют монофиламент Semmes-Weinstein с силой воздействия 1, 2, 5, 10 г. В течение 1,5 с монофи-ламентом прикасаются перпендикулярно к поверхности кожи с давлением, достаточным для того, чтобы монофиламент изогнулся. Отсутствие ощущения прикосновения у больного свидетельствует о нарушении тактильной чувствительности.

• Оценка **болевой чувствительности:** наносят легкие уколы притупленной иглой. Пробу считают положительной при наличии у пациента болевых ощущений.

• Оценку **температурной чувствительности** проводят с помощью прибора Tip-Therm. Металлическим и пластмассовым концами прибора попеременно прикасаются к коже больного. Пробу считают положительной, если больной чувствует разницу в температуре поверхностей прибора.

Электромиография. Этот метод позволяет оценить состояние двигательных и чувствительных нервов верхних и нижних конечностей. При стимуляционной нейромиографии исследуют такие показатели, как амплитуда М-ответа, скорость распространения возбуждения, резидуальная латентность, позволяющие оценить выраженность нейропатии. Электронейромиографическое исследование, в частности стимуляционная электронейромиография, позволяет судить о нервно-мышечном проведении по крупным миелинизированным волокнам. Основные задачи, решаемые при проведении электронейромиографии: оценка состояния и функционирования мышцы, нервного аппарата, выявление изменений на уровне нервно-мышечной передачи. Метод позволяет получить полноценное представление о типе поврежденного нервного волокна и понять характер повреж дений (аксонопатия, димиелинизация), что может также позволить проводить дифференциальную диагностику между различными заболеваниями. Поскольку электрофизиологическое исследование позволяет оценивать состояние крупных нервных волокон, использование данного метода для диагностики начальных изменений малоинформативно.

Пункционная биопсия кожи с количественной оценкой плотности интраэпи-дермальных нервных волокон, согласно рекомендациям Европейской ассоциации неврологических обществ, на сегодняшний день является «золотым стандартом» в диагностике повреждения тонких немиелинизированных волокон.

Конфокальная микроскопия роговицы - относительно новый неинва-зивный метод, позволяющий диагностировать наличие повреждения тонких немиелинизированных нервных волокон и, следовательно, выявить начальные признаки повреждения нерва. Преимущество современных софокусных микроскопов заключается в возможности быстро получать качественные изображения различных слоев роговицы для дальнейшего анализа интересующих исследователей структур и получить количественную характеристику степени повреждения немиелинизированных малых нервных волокон.

• **Функциональные тесты автономной нервной системы.** Для диагностики автономной диабетической нейропатии чаще всего используют сердечнососудистые тесты, в частности:

◊ количественное определение вариабельности сердечного ритма при глубоком дыхании (в норме разница между ЧСС на вдохе и на выдохе >10 в минуту);

◊ ортостатическая проба (измерение АД в положении лежа и после вставания). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего ему измеряют АД. Затем пациент встает, и АД ему измеряют на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й минутах. Падение систолического давления ≥30 мм рт.ст. считают патологическим, это свидетельствует о вегетативной кардиальной нейропатии с нарушением симпатической иннервации;

◊ измерение АД при изотонической мышечной нагрузке. После определения исходного АД пациента просят в течение 5 мин сжимать ручной динамометр до 1/2 максимальной силы руки. Если при этом увеличение диасто-лического давления ≤10 мм рт.ст., это говорит о вегетативной нейропатии с поражением симпатической иннервации;

◊ ЭКГ при опыте Вальсальвы. В норме при повышении внутрилегочного давления (натуживании) ЧСС увеличивается. При нарушении парасимпатической регуляции ЧСС этот феномен исчезает. На ЭКГ определяют наименьший и наибольший интервалы R-R. Отношение величины максимального R-R к минимальному <1,20 свидетельствует об автономной нейропатии.

Дополнительными методами диагностики автономной диабетической нейропа-тии служат суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и суточное мониторира-вание АД, рентгеноскопия желудка с контрастированием и без него, УЗИ органов брюшной полости, уродинамические исследования (УЗИ мочевого пузыря, уро-флоуметрия).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диабетическую нейропатию необходимо дифференцировать с нейропатия-ми иного генеза, в том числе алкогольной нейропатией, нейропатией при приеме нейротоксических ЛС (НПВС, нитрофураны, барбитураты, цитостатики и др.) или воздействии химических веществ (некоторые растворители, тяжелые металлы, инсектициды), нейропатией в рамках паранеопластического синдрома или синдрома мальабсорбции, узелковым периартериитом, нарушением секреции

тиеоридных гормонов, психогенной болевой симтоматикой. При этом основную роль играет подробный сбор анамнеза, объективизация поражений нервной системы с учетом выявления характерных признаков и симптомов.

В клинической картине на первый план часто выступают признаки диабетической автономной нейропатии. Диагноз дисфункции того или иного органа или системы в результате вегетативной нейропатии считают диагнозом исключения.

У больных СД 2-го типа диабетическую радикулоплексопатию необходимо дифференцировать с заболеваниями сердца и органов брюшной полости.

ЛЕЧЕНИЕ

Основной мерой профилактики и лечения при диабетической нейропатии служит достижение и поддержание целевых значений гликемии (см. «Сахарный диабет»).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Патогенетическая терапия диабетической нейропатии [ингибиторы альдозо-редуктазы, γ-линолевая кислота, тиоктовая (альфа-липоевая•) кислота, фактор роста нерва, аминогуанидин, ингибитор протеинкиназы C] по результатам рандомизированных клинических исследований не показала способности замедления или предотвращения прогрессирования повреждений периферической нервной системы на долгосрочной основе. Не было отмечено также существенного влияния так называемой патогенетической лекарственной терапии на течение клинической симптоматики, в частности облегчения тяжести нейропатических болей.

Лечение диффузных и фокальных нейропатий в основном симптоматическое

(табл. 10.28).

При болях, помимо НПВС, используют местные анестетики. В случае неэффективности НПВС обезболивающий эффект могут оказывать антидепрессанты (трициклические и тетрациклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) или противосудорожные препараты. Также для купирования нейро-патических болей используют нейростимуляционные методы лечения (чрескож-ную электрическую стимуляцию нерва, стимуляцию спинного мозга).

Для лечения автономной диабетической нейропатии применяют немедикаментозные и медикаментозные методы лечения.

• При автономной нейропатии ЖКТ рекомендуют прием пищи небольшими порциями, при опасности развития постпрандиальной гипогликемии целесообразно перед едой выпить содержащий сахар напиток. Используют препараты, нормализующие моторику ЖКТ, антибиотики при атонии желудка. При диарее, связанной с диабетической энтеропатией, применяют антибиотики широкого спектра действия.

• При автономной диабетической нейропатии сердечно-сосудистой системы с ортостатической гипотонией рекомендуют обильное питье, контрастный душ, ношение эластичных чулок, целесообразно несколько увеличить прием пищевой соли. С кровати и стула пациенту необходимо вставать медленно. При безуспешности таких мероприятий назначают минералокортикоиды. При аритмиях лечение проводят совместно с кардиологом.

• При автономной диабетической нейропатии с нарушением функции мочевого пузыря используют катетеризацию, препараты, нормализующие функцию детрузора, такие как эфедрин, имипрамин (лечение проводят совместно с урологом). При эректильной дисфункции возможно использование алпро-стадила, препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил) по стандартным схемам (в отсутствие противопоказаний). В случаях неэффективности фармакотерапии автономной урогенитальной нейропатии возможно проведение хирургического лечения: фаллопротезирования полового члена в случаях эректильной дис-

функции и введения коллагеноподобного вещества в шейку мочевого пузыря в случаях ретроградной эякуляции. У больных с туннельными синдромами нередко приходится прибегать к хирургическому лечению с целью декомпрессии нерва.

Таблица 10.28. Фармакотерапия диабетической нейропатии

Показания	**Группа ЛС**	**Схемы лечения**
Лечение болевого синдрома		
При болях, вызванных диффузной или очаговой нейропатией	НПВС и/или малые опиаты	Парацетамол по 50 мг внутрь 2 раза в сутки
		Ибупрофен по 600 мг внутрь до 4 раз в сутки
		Кетопрофен по 50 мг внутрь 3-4 раза в сутки. Трамадол по 50 мг в сутки
	Дополнительно можно применять	
	Раздражающие средства	Капсаицин мазь/крем 0,075% местно наносить тонким слоем на кожу до 3-4 раз в сутки
	Местные анестетики	Лидокаин гель 5% местно наносить тонким слоем на кожу до 3-4 раз в сутки
	Антидепрессанты	Амитриптилин внутрь по 25-100 мг 1 раз в сутки (на ночь)
		Дулоксетин по 60-120 мг в сутки
		Флуоксетин внутрь по 20 мг 1-3 раза (начальная доза 20 мг/сут, дозу увеличивать на 20 мг/сут в неделю)
		Циталопрам по 20-60 мг 1 раз в сутки
	Противосудорожные ЛС	Габапентин внутрь по 300-3600 мг в сутки. Прегабалин внутрь по 75-600 мг в сутки
		Карбамазепин внутрь по 200-600 мг 2-3 раза в сутки (максимальная доза 1200 мг/сут)
Лечение автономной нейропатии		
При ортостатической гипотонии	Минералокорти-коиды	Флудрокортизон внутрь по 0,1-0,4 мг 1 раз в сутки
При нарушениях ритма (при этом целесообразно ведение пациента совместно с кардиологом)	Антиаритмические ЛС	Мексилетин внутрь по 400 мг, далее по 200 мг каждые 8 ч, после достижения эффекта по 200 мг 3-4 раза в сутки
При атонии желудка	Прокинетики	Домперидон внутрь по 10 мг 3 раза в сутки
		Метоклопрамид внутрь по 5-10 мг 3-4 раза в сутки
	Дополнительно можно применять	
	Антибактериальные ЛС	Эритромицин внутрь по 0,25-1 г 4 раза в сутки
При энтеропатии (диарее)	Антибактериальные ЛС	Доксициклин внутрь по 0,1-0,2 г 1 раз в сутки в течение 2-3 дней ежемесячно
	Дополнительно можно применять	
	Антидиарейные ЛС	Лоперамид внутрь по 2 мг, далее по 2-12 мг/сут до частоты стула 1-2 раза в сутки, но не более 6 мг на каждые 20 кг массы тела больного в сутки

Окончание табл. 10.28

Показания	**Группа ЛС**	**Схемы лечения**

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

При урогенитальной нейропатии	Препараты, нормализующие функцию детрузора и шейки мочевого пузыря	Эфедрин (эфедрина гидрохлорида раствор для инъекций 5%•) по 50 мг перорально ежедневно, имипрамин по 5-20 мг перорально ежедневно
	Дополнительно можно применять	
	Препараты, стимулирующие развитие эрекции	Алпростадил по 5-20 мкг интракавернозно за 30 мин до полового акта; или силденафил по 25-100 мг, или тадалафил по 5-20 мг, или варденафил по 5-20 мг, или уденафил по 150-200 мг перорально за 1 ч до полового акта. Альтернативно тадалафил 5 мг ежедневно

При назначении НПВС необходимо помнить о возможном нефротоксическом действии, при этом отсутствие обезболивающего эффекта требует не увеличения дозы препаратов, а оценки причин неэффективности НПВС.

Не обосновано назначение так называемых патогенетических средств, включающих водорастворимые витамины группы В, антиоксиданты, препараты магния и цинка, а также другие средства, эффект которых при диабетической нейропатии не доказан клиническими испытаниями.

Об эффективности лечения диабетической нейропатии свидетельствует купирование болевого синдрома, устранение нарушений функций внутренних органов, обусловленных автономной диабетической нейропатией.

ПРОГНОЗ

Диабетическая нейропатия ухудшает прогноз больных СД. Это особенно относится к автономной диабетической нейропатии: поражение вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы в четыре раза повышает риск желудочковых аритмий (в том числе желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков) и соответственно внезапной смерти.

Компенсация СД (интенсифицированная инсулинотерапия, обучение пациентов) снижает риск развития клинических и электрофизиологических проявлений периферической нейропатии примерно на 50-56%. Также показано, что поддержание нормогликемии, контроль содержания холестерина, уровня АД в сочетании с приемом ИАПФ примерно в три раза снижает риск развития автономной диабетической нейропатии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Диабетическая нейропатия. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей. - М.: Литтерра, 2006.

2. Курбатов Д.Г., Галстян Г.Р., Роживанов Р.В., Лепетухин А.Е., Дубский С.А., Шварц Я.Г. Коррекция ретроградной эякуляции у больных сахарным диабетом 1-го типа // Андрология и генитальная хирургия. - 2013. - №3. - С. 44-47.

3. Gordois A. et al. The Health Care Costs of Diabetic Peripheral Neuropathy in the U. S. // Diabetes Care. - 2003. - Vol. 26. - P. 1790-1795.

4. Ziegler D. et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. // Diabetes Care. - 2008. - Vol. 31. - P. 464-469.

5. Tesfaye S. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. - 2010. - Vol. 33. - P. 2285-2293.

6. Dyck P.J. et al. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: Cl vs. NPhys trial // Muscle Nerve. - 2010. - Vol. 42. - P. 157-164.

7. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. 2014 Diabetic neuropathy. Standardized measures in diabetic neuropathy // Diabetes Care. - 2014. - Vol. 18. - P. 53-82.

8. Tavakoli M.I., Kallinikos P.A., Efron N., Boulton A.J.M. R., A. Malik. Corneal sensitivity is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes // Diabetes Care. - 2007. - Vol. 30, №7. - P. 18-20.

9. Tavakoli M., Quattrini C., Abbott C., Kallinikos P., Marshall A., Finnigan J., Morgan P., Efron N., Boulton A.J. M. R. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy // Diabetes Care. - 2010. -

Vol. 33. - N 8. - P. 1792-1797.

10. Boulton A.J., Malik R.A. Diabetic neuropathy // Med. Clin. N. Am. - 1998. - Vol.

82. - N 4. - P. 909-929.

11. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology // Gaede P., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study // Lancet. - 1999. - Vol. 353. - P. 617-622.

12. Greene D.A., Stevens M.J., Obrosova I., Feldman E.L. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy // Europ. J. Pharmacol. - 1999. - Vol. 375. - P. 217-223.

13. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kempler. - Springer, 2002.

14. Sima A. F., Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update // Diabetologia. -

1999. - Vol. 42. - P. 773-788.

15. Sindrup S.H., Jensen T.S. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action // Pain. - 1999. - Vol. 83. - P. 389-

400.

16. Somers D.L., Somers M.F. Treatment of neuropathic pain in a patient with diabetic neuropathy using transcutaneous electrical nerve stimulation applied to the skin of the lumbar

region // Phys. Ther. - 1999. - Vol. 79. - P. 767-775.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS

34) // Lancet. - 1998. - Vol. 352. - P. 854-865.

18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. - 1998. - Vol. 352. - P. 837-853.

19. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of mac-rovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // Brit. Med. J. -

1998. - Vol. 317. - P. 703-713.

20. Zochodne D.W. Diabetic Neuropathies: Features and Mechanisms // Brain Pathol. -

1999. - Vol. 9. - P. 369-391.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В.

ДН - специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения ЗПТ, таких как диализ или трансплантация почки. Наряду с ДН возможно развитие других вариантов почечной патологии (инфекция мочевых путей, хронический гломеру-лонефрит, лекарственный нефрит, атеросклеротический стеноз почечных артерий, тубулоинтерстициальный фиброз и др.), имеющих различные механизмы раз вития, динамику прогрессирования, методы лечения. Для унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике почечной патологии, особенно в случаях минимальной выраженности и трудно устанавливаемой природы заболевания, был введен термин ХБП. Это наднозологическое понятие, обобщающее повреждения почек или снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2, персистирующие в течение более трех месяцев, независимо от первичного диагноза.

КОД ПО МКБ-10

• E10.2+ Инсулинозависимый сахарный диабет с поражением почек (сахарный диабет 1-го типа с поражением почек).

• E11.2+ Инсулинонезависимый сахарный диабет с поражением почек (сахарный диабет 2-го типа с поражением почек).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота развития ДН тесно зависит от длительности заболевания, с максимальным пиком в сроки от 15 до 20 лет течения СД. Это особенно характерно для СД 1-го типа, у которого, как правило, известна точная дата дебюта заболевания. В первые 3-5 лет ДН у таких больных развивается редко, а через 20 лет - почти у 30%. Пик развития осложнения приходится на сроки от 15 до 20 лет с момента постановки диагноза СД, при этом весьма важен возраст начала заболевания. Максимальная частота ДН у лиц с дебютом в возрасте 11-20 лет, что связано с патологическим воздействием на почки возрастной гормональной перестройки организма. Распространенность ДН при СД 2-го типа менее изучена, прежде всего из-за неопределенности времени начала заболевания. СД 2-го типа развивается обычно у лиц старше 40 лет, когда специфическое поражение почек накладывается на исходно имеющиеся почечные заболевания, а также на структурные и функциональные возрастные изменения почек. Согласно данным Государственного регистра СД, распространенность ДН в среднем около 30% при СД 1-го типа и СД 2-го типа. ДН лидирует в структуре терминальной почечной недостаточности. Согласно Объединенной системе данных о донорских почках США (USRDS), в 2011 г. больные СД (преимущественно СД 2-го типа) в структуре терминальной почечной недостаточности в США составили 44,0%, Японии - 44,6%, Австралии - 35,5%, Португалии - 33,5%, Норвегии - 14,3%, Российской Федерации - 17,3%, Мексике - 48%. В России, по данным регистра Российского диализного общества на 2009 г., каждый девятый пациент на гемодиализе страдает СД, тогда как в США это каждый второй-третий. Менее учтенной и исследованной остается когорта больных СД с начальной и умеренной почечной недостаточностью, что затрудняет прогнозирование динамики распространенности терминальной почечной недостаточности и потребности в ЗПТ. Пятилетняя выживаемость больных СД, начавших лечение гемодиализом, наиболее низкая по сравнению с другими нозологическими группами, что свидетельствует о центральной роли гипергликемии в ускоренном формировании системных метаболических сдвигов, характерных для почечной недостаточности. Более высокие показатели выживаемости пациентам с СД обеспечивает трансплантация почки (особенно живой родственной), что позволяет рассматривать этот метод ЗПТ как оптимальный для данной категории больных.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика ДН возможна только при своевременном определении и коррекции факторов риска развития и прогрессирования осложнения.

СКРИНИНГ

В ходе первого обследования пациентов определяется уровень креатинина сыворотки и рассчитывается СКФ по формуле CKD-EPI. Если СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2,

повторить исследование через 3 мес или ранее. В случайной порции мочи определяется отношение альбумин/креатинин. Если отношение альбумин/креатинин >30 мг/г (>3 мг/ммоль), повторить исследование через 3 мес или ранее. Если значения СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 и/или отношение альбумин/креатинин >30 мг/г (>3 мг/ммоль) сохраняются по крайней мере 3 мес, диагностируется ХБП и проводится лечение. Если оба исследования соответствуют нормальным значениям, то их следует повторять ежегодно.

Группы риска развития ДН, которым необходимо проводить ежегодное мони-торирование альбуминурии и СКФ, представлены в табл. 10.29.

Таблица 10.29. Группы риска развития диабетической нефропатии, нуждающиеся в проведении ежегодного скрининга альбуминурии и скорости клубочковой фильтрации

Категории больных	Начало скринирования
Больные СД 1-го типа, заболевшие в раннем детском возрасте и постпубертатном возрасте	Через 5 лет от дебюта диабета, далее ежегодно
Больные СД 1-го типа, заболевшие в пубертатном возрасте	Сразу при постановке диагноза, далее ежегодно

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Больные СД 2-го типа	Сразу при постановке диагноза, далее ежегодно
Беременные на фоне СД или больные ГСД	1 раз в триместр

Стереотипное представление о ДН у больных СД 2-го типа может маскировать у них различные заболевания почек: одноили двусторонний атеросклероти-ческий стеноз почечных артерий, тубулоинтерстициальный фиброз, инфекцию мочевых путей, интерстициальный нефрит, лекарственный нефрит и др. В связи с этим наряду с обязательными методами исследования для диагностики почечной патологии при СД (альбуминурия, осадок мочи, креатинин, калий сыворотки, расчет СКФ) проводятся дополнительные (дуплексное УЗИ почек и почечных сосудов; ангиография почечных сосудов для диагностики стенозирующего процесса, эмболии сосудов и др.) (табл. 10.30).

Таблица 10.30. Диагностические методы исследования

Обязательные методы исследования	Дополнительные методы исследования
Альбуминурия (в утренней порции мочи). Протеинурия в общем клиническом анализе мочи и в моче, собранной за сутки. Осадок мочи.	Дуплексное УЗИ почек и почечных артерий.
Креатинин, мочевина, калий сыворотки. Расчет СКФ	Ангиография почечных артерий для диагностики стенозирующего процесса, эмболии сосудов и др.

В случае затруднений этиологической диагностики почечной патологии и/или ее стремительного прогрессирования необходима консультация нефролога.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно концепции ХБП, оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине СКФ, признанной как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэкскреторных функций (табл. 10.31).

Последние данные позволили разделить сердечно-сосудистые и почечные риски в диапазоне 3 стадии ХБП (3а - СКФ 45-59 мл/мин/1,73 $м^2$ и 3б - СКФ 30-44 мл/ мин/1,73 $м^2$ соответственно), чему способствовали данные о депопуляции больных с почечной дисфункцией именно за счет кардиоваскулярных событий при относительно низкой ренальной смертности благодаря современным технологиям ЗПТ.

Таблица 10.31. Стадии хронической болезни почек по уровню скорости клубочковой фильтрации

Стадия	Определение	СКФ, мл/мин/1,73 $м^2$
1	Высокая и оптимальная	>90
2	Незначительно сниженная	60-89
3а	Умеренно сниженная	45-59
3б	Существенно сниженная	30-44
4	Резко сниженная	15-29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

В 2007 г. соответствующие изменения были внесены в МКБ-10, в которой устаревший термин «ХПН» был заменен на термин «ХБП» (код 18). Коды N18.1-N18.5 следует использовать для обозначения стадий ХБП.

В широкой клинической практике для расчета СКФ могут быть использованы простые способы расчета клиренса креатинина, позволяющие обходиться без суточного сбора мочи (формулы Кокрофта-Голта, MDRD, CKD-EPI). Формула CKD-EPI лучше соотносится с данными, полученными референтными способами, что позволяет рекомендовать ее для амбулаторной практики. Показатель может быть рассчитан автоматически с помощью калькуляторов, представленных в Интернете (http://www.kidney.org/professional/kdoqi/ gfr_calculator. cfm, http://nkdep.nih.gov/professional/gfr_calculator/index. htm). При расчете СКФ по этой формуле учитываются раса, пол, возраст и уровень креатинина сыворотки, что позволяет преодолеть влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола, а также ошибку, связанную с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП. Для расчета СКФ у детей применяются формулы Швартца и Коунахана на основе использования данных креатинина и роста. «Золотым стандартом» измерения СКФ остаются клиренсовые трудоемкие методики с введением экзогенного гломерулотропного тест-агента. Ситуации, когда необходимо воспользоваться стандартным измерением клиренса эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева) или другими клиренсовыми методами:

- беременность;
- миодистрофии, миоплегии;
- ИМТ >40 или <15 кг/$м^2$;
- нестандартные размеры тела (ампутированные конечности);
- параплегия и тетраплегия;
- острое почечное повреждение;
- перед назначением нефротоксичных препаратов;
- вегетарианство;
- определение начала ЗПТ;
- наличие почечного трансплантата.

Уровень экскреции альбумина с мочой, отражающий системную эндотелиальную дисфункцию, состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбци-онную емкость проксимальных канальцев, является другим важным показателем почечной функции. Для количественного определения экскреции альбумина с мочой используются радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбодиметрические методы. Альтернативным методом количественной оценки альбуминурии, не подверженным влиянию гидратации, служит измерение отношения «альбумин/креати-нин» в нефиксированном по времени произвольном образце мочи. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, наилучшим образом коррелирующая с 24-часовой экскрецией белка. Выделяют три категории альбуминурии (табл. 10.32).

Таблица 10.32. Классификация хронической болезни почек по уровню альбуминурии

https://t.me/medicina_free

Категория	Альбумин/креатинин мочи		Скорость экскреции альбумина, мг/24 ч	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3-30	30-300	30-300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена*

* Включая нефротический синдром [экскреция альбумина >2200 мг/24 ч (альбумин/креатинин >2200 мг/г; >220 мг/моль)].

Традиционные градации альбуминурии: нормо- (<20 мкг/мин в утренней порции мочи), микро- (20-199 мкг/мин), макроальбуминурия (≥200 мкг/мин) - в настоящее время используются реже.

В рекомендациях Американской диабетической ассоциации 2014 г. представлены только две категории экскреции альбумина: нормальная (<30 мг/г) и повышенная (≥30 мг/г). В то же время понятия микро- и макроальбуминурии отнесены к историческим.

Необходимо помнить, что преходящее повышение экскреции альбумина возможно при следующих заболеваниях и состояниях:

• декомпенсации углеводного обмена;

• высокобелковой диете;

• после тяжелых физических нагрузок;

• на фоне лихорадки;

• мочевой инфекции;

• сердечной недостаточности;

• беременности;

• активном росте в период пубертата.

Принятие новой классификации ХБП потребовало коррекции формулировки диагноза ДН с указанием стадии ХБП:

• ДН, ХБП 1 (2, 3 или 4) А2;

• ДН, ХБП 2 (3 или 4) А3;

• ДН, ХБП 5 (лечение ЗПТ);

• ХБП 3 или 4 (при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 даже при отсутствии признаков поражения почек) независимо от уровня альбуминурии.

СКФ и альбуминурия необходимы для первичной диагностики патологии почек, контроля эффективности и безопасности терапии, скорости прогрессирова-ния патологического процесса и определения прогноза.

Наличие ДН - важный независимый фактор риска развития сердечнососудистой патологии. По данным USRDS 2013, имеются значимые различия в частоте сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП и без ХБП независимо от возраста. Результаты исследований ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation,* ROADMAP, CARRESS-HF и некоторых других позволили признать ХБП независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и эквивалентом ИБС по риску осложнений.

Популяционные данные свидетельствуют о высочайшем риске сердечнососудистой смертности у больных на ГД независимо от возраста, приравненном к риску сердечно-сосудистой смертности у больных в возрасте 80 лет и более. До 50% этих пациентов имеют асимптоматическую значимую ишемию миокарда. Факт снижения почечной функции вследствие развития ДН ускоряет развитие

сердечно-сосудистой патологии, поскольку обеспечивает действие дополнительных нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурии, системного воспаления, анемии, гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, дефицита витамина D и др.

Очевидна необходимость скрининга кардиоваскулярной патологии у всех больных СД и ДН.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ДН - результат воздействия метаболических и гемодинамических факторов на почечную микроциркуляцию, модулируемый генетическими факторами.

• **Гипергликемия** - основной инициирующий метаболический фактор развития ДН, реализующийся через следующие механизмы: ◊ неферментативное гликозилирование белков почечных мембран, нарушающее их структуру и функцию; ◊ прямое глюкотоксическое воздействие, связанное с активацией фермента протеинкиназы С, которая регулирует сосудистую проницаемость, кон-трактильность, процессы пролиферации клеток, активность тканевых факторов роста;

◊ активацию образования свободных радикалов, обладающих цитотоксиче-ским действием;

◊ нарушенный синтез важнейшего структурного гликозаминогликана мембраны клубочка почки - гепарансульфата. Снижение содержания гепарансульфата приводит к потере базальной мембраной важнейшей функции - зарядоселективности, что сопровождается появлением микроальбуминурии, а в дальнейшем, при прогрессировании процесса, и про-теинурии.

Гиперлипидемия - другой мощный нефротоксический фактор. Согласно современным представлениям, процесс развития нефросклероза в условиях гипер-липидемии аналогичен механизму формирования атеросклероза сосудов (структурное сходство мезангиальных клеток и гладкомышечных клеток артерий, богатый рецепторный аппарат ЛПНП, окисленных ЛПНП в том и другом случае).

Протеинурия - важнейший негемодинамический фактор прогрессирова-ния ДН. При нарушении структуры почечного фильтра крупномолекулярные белки приходят в соприкосновение с мезангием и клетками почечных канальцев, что приводит к токсическому повреждению мезангиальных клеток, ускоренному склерозированию клубочков, развитию воспалительного процесса в интерстици-альной ткани. Нарушение тубулярной реабсорбции - основной компонент про-грессирования альбуминурии.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

АГ у больных СД 1-го типа развивается вторично вследствие диабетического поражения почек. У больных СД 2-го типа эссенциальная АГ в 80% случаев предшествует развитию диабета. Однако и в том, и в другом случае она становится наиболее мощным фактором прогрессирования почечной патологии, превосходя по силе своей значимости метаболические факторы. Патофизиологические особенности течения СД - нарушение циркадного ритма АД с ослаблением его физиологического снижения в ночные часы и ортостатическая гипотония.

Внутриклубочковая гипертензия - ведущий гемодинамический фактор развития и прогрессирования ДН, проявлением которой на ее ранних стадиях служит гиперфильтрация. Открытие этого феномена стало «прорывным» моментом в понимании патогенеза ДН. Механизм активируется хронической гипергликемией, вызывая вначале функциональные, а затем структурные изменения в почках, приводящие к появлению альбуминурии. Длительное воздействие мощного гидравлического пресса инициирует механическое раздражение прилежащих структур клубочка, способствующее гиперпродукции коллагена и нако-

плению его в области мезангиума (начальный склеротический процесс). Другим важным открытием было определение **сверхвысокой активности локальной**

РААС при СД. Локальная почечная концентрация ангиотензина II в 1000 раз превышает его содержание в плазме. Механизмы патогенного действия ангиотен-зина II при СД обусловлены не только мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромботической активностью. В почках ангиотензин II вызывает внутриклубочковую гипертензию, способствует склерозированию и фиброзированию почечной ткани посредством выброса цито-кинов и факторов роста.

Анемия - важный фактор прогрессирования ДН, ведет к почечной гипоксии, усиливающей интерстициальный фиброз, тесно коррелириующий со снижением почечной функции. С другой стороны, выраженная ДН приводит к развитию анемии.

Курение в качестве независимого фактора риска развития и прогрессирования ДН при остром воздействии ведет к активации симпатической нервной системы, влияя на АД и почечную гемодинамику. Хроническое воздействие никотина приводит к дисфункции эндотелия, а также к гиперплазии клеток интимы сосудов.

Риск развития ДН определенно детерминирован **генетическими факторами.** Только у 30-45% больных СД 1-го типа и СД 2-го типа развивается это осложнение. Генетические факторы могут действовать непосредственно и/или совместно с генами, влияющими на кардиоваскулярные заболевания, определяя степень восприимчивости органа-мишени к воздействию метаболических и гемодинами-ческих факторов. Поиск ведется в направлении определения генетических дефектов, обусловливающих структурные особенности почек в целом, а также изучения генов, кодирующих активность различных ферментов, рецепторов, структурных белков, участвующих в развитии ДН. Генетические исследования (геномный скрининг и поиск генов-кандидатов) диабета и его осложнений сложны даже в гомогенных популяциях.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

• Симптомы ДН у большинства больных СД 1-го типа на ранних стадиях отсутствуют, редко отмечают эпизоды повышения АД. У больных СД 2-го типа ранние стадии ДН не имеет специфических клинических симптомов. Возможна АГ, при осмотре иногда можно обнаружить пастозность голеней и стоп.

• На стадии ХБП 3 и более - нарастание и постоянно высокое АД у 80-90% больных, отеки стоп, голеней, иногда бедер, лица, слабость, быстрая утомляемость, проявления кардиоваскулярной патологии.

• На стадии ХБП 5 (додиализная) - стабильно повышенное АД, задержка жидкости, выраженные стойкие отеки, тошнота, иногда рвота без облегчения состояния, зуд и желтушность кожных покровов, изменение ментального статуса на фоне уремической интоксикации, снижение диуреза.

АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Подробный сбор анамнеза и тщательное обследование проводят у всех пациентов с СД (табл. 10.33).

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 10.33. Мониторинг в зависимости от стадии диабетической нефропатии

Стадия ДН	Параметры контроля	Частота определений
ХБП 1-3 А2	HbA_{1c}	1 раз в 3 мес
	Альбуминурия	1 раз в 6 мес
	АД	Ежедневно

Продолжение табл. 10.33

Стадия ДН	Параметры контроля	Частота определений
	Креатинин и мочевина сыворотки	1 раз в год
	СКФ	1 раз в год
	Липиды сыворотки	1 раз в год при нормальных значениях; 1 раз в 3 мес при лечении статинами
	Гемоглобин	1 раз в год
	Железо сыворотки	
	Ферритин сыворотки	
	Насыщение трансферрина железом	
	С-реактивный белок	
	ЭКГ + нагрузочные тесты, ЭхоКГ	Рекомендации кардиолога
	Глазное дно	Рекомендации окулиста
	Осмотр стоп	При каждом посещении врача
ХБП 1-3 А3	HbA_{1c}	1 раз в 3 мес
	Протеинурия	1 раз в 6 мес
	АД	Ежедневно (утро-вечер)

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

	Креатинин и мочевина сыворотки	1 раз в 6 мес
	СКФ	1 раз в 6 мес
	Альбумин сыворотки	1 раз в 6 мес
	Липиды сыворотки	1 раз в 6 мес при нормальных значениях, 1 раз в 3 мес при лечении статинами
	Гемоглобин	1 раз в 6 мес (чаще в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)
	Железо сыворотки	
	Ферритин сыворотки	
	Насыщение трансферрина железом	
	С-реактивный белок	
	ЭКГ + нагрузочные тесты, ЭхоКГ	Рекомендации кардиолога
	Глазное дно	Рекомендации окулиста
	Исследование автономной и сенсорной нейропатии	Рекомендации невролога
	Осмотр стоп	При каждом посещении врача
ХБП 5	HbA_{1c}	1 раз в 3 мес
	Протеинурия	1 раз в мес
	АД	Ежедневно (утро, вечер)
	Креатинин, мочевина и калий сыворотки	1 раз в 1 мес (чаще в начале лечения ИАПФ или БРА)
	СКФ	1 раз в месяц
	Альбумин сыворотки	1 раз в месяц
	Кальций плазмы (общий и ионизированный), фосфор	1 раз в 3 мес
	Липиды сыворотки	1 раз в 3 мес

Окончание табл. 10.33

Стадия ДН	Параметры контроля	Частота определений
	Гемоглобин	1 раз в 3 мес (1 раз в мес при начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)
	Железо сыворотки	
	Ферритин сыворотки	
	Насыщение трансферрина железом	
	С-реактивный белок	
	ПТГ	1 раз в 3 мес
	Денситометрия	1 раз в год
	ЭКГ + нагрузочные тесты, ЭхоКГ	Рекомендации кардиолога
	Глазное дно	Рекомендации окулиста
	Осмотр стоп	При каждом посещении врача
	Консультация невролога	1 раз в 6 мес
	Маркеры вирусных гепатитов	1 раз в 6 мес

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При появлении протеинурии у больного СД с длительным анамнезом заболевания (более 10 лет), с выраженной диабетической ретинопатией и другими признаками микро- и макрососудистых осложнений диагноз ДН не вызывает сомнений. Заподозрить какое-либо альтернативное заболевание почек у больного СД можно в тех случаях, когда течение этого заболевания отличается от типичного течения

ДН (табл. 10.34).

Таблица 10.34. Дифференциальная диагностика диабетической нефропатии

ДН	Другое поражение почек
Не развивается у детей с СД 1-го типа младше 10 лет	Может развиться в раннем детском возрасте
Протеинурия появляется через 8-10 лет от начала СД 1-го типа	Протеинурия появляется менее чем через 5 лет от начала СД 1-го типа
Постепенное нарастание протеинурии и постепенное снижение СКФ	Быстрое нарастание протеинурии, внезапное развитие нефротического синдрома, быстрое снижение СКФ
Скудный мочевой осадок (отсутствие гематурии и лейкоцитурии)	Микро-(макро)гематурия, лейкоцитурия, зернистые цилиндры в моче
Крупные почки (нефромегалия) даже на выраженной стадии	Сморщенные почки на выраженной стадии
Симметричное поражение почек (симметрия размера, экскреторной функции)	Асимметричное поражение почек (кроме гломе-рулонефрита)
Ретинопатия, невропатия	Отсутствие других микрососудистых осложнений

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

ДН, ХБП на стадии 1 (2, 3 или 4), альбуминурия 2.

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к госпитализации

Стационарное лечение показано больным СД с ДН при:

• прогрессировании ДН;

• трудно корригируемой гипертензии;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• развитии отечного синдрома;

• необходимости верификации диагноза.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозные методы лечения являются немаловажным компонентом нефропротективной терапии. Пациентам с ХБП следует рекомендовать активный образ жизни и физические нагрузки с учетом имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и толерантности (по крайней мере 30 мин физических упражнений 5 раз в неделю), снижение веса до оптимальных величин (ИМТ 20-25 кг/м^2) и прекращение курения.

Всем больным ХБП рекомендуется консультация диетолога, а также обучение в рамках образовательных программ соответственно тяжести заболевания и необходимости ограничения поваренной соли, фосфатов, калия, продуктов, богатых пуринами, животными жирами и белком, в рационе.

Несмотря на ограниченный нефропротективный потенциал низкобелковой диеты (0,8 г/кг массы тела/сут), она имеет значение в усилении антипро-теинурического эффекта ИАПФ и БРА II, снижении гемодинамической нагрузки на почки, уменьшении фильтрационной нагрузки белком с последующим отложением макромолекул в мезангиуме, предотвращении гиперфосфатемии, развитии метаболического ацидоза вследствие повышенного аммониогенеза, нарушения баланса вазоактивных простагландинов. Согласно рекомендациям *Kidney Disease Improving Global Outcomes,* ограничение животного белка необходимо пациентам с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 при соответствующем обучении. В то же время прием белка в дозе 1,3 г/кг массы тела/сут считается недопустимым у лиц с ХБП и высоким риском прогрессирования патологии. Умеренное ограничение белка в диете, как правило, не приводит к катаболизму собственных белков и развитию отрицательного азотистого баланса. Для обеспечения энергетических потребностей организма допускается расширение углеводного рациона больных при обязательном контроле за гликемией. Низкобелковая диета противопоказана при острых инфекционных заболеваниях, детям, подросткам и беременным.

Ограничение потребления соли и натрийсодержащих продуктов относится к немедикаментозным методам коррекции АД. При нормальных значениях АД следует ограничивать употребление соли до 5-6 г в сутки, при повышении АД (даже умеренном) - до 3 г в сутки. Потребление соли до 3 г/сут необходимо для адекватного контроля АД, повышения эффективности терапии ИАПФ и БРА.

Больным с почечной недостаточностью и уровнем калия более 5 ммоль/л рекомендуется исключить из питания продукты с высоким содержанием калия. Усугублять гиперкалиемию могут инфекция, лихорадка, травма, операция, гемолиз, прием калийсберегающих диуретиков, ацидоз. Гиперфосфатемия требует ограничения продуктов, богатых фосфором (рыбы, твердые сыры, гречка).

Рекомендация по прекращению потребления никотина не должна носить формальный характер. Необходимо достичь понимания важности ее регулярного выполнения больными СД для профилактики развития и прогрессирования почечной патологии.

Медикаментозное лечение

Компенсация углеводного обмена играет ключевую роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования ХБП у больных СД. Роль контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования ДН убедительно показана в крупнейших исследованиях: *Diabetes Control and Complications Trial, United Kingdom Prospective Diabetes Study, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation.*

Контроль гликемии становится проблематичной на выраженных стадиях ХБП в силу ряда причин. Это, прежде всего, риск гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза и кумуляции инсулина и антигликемических агентов и их метаболитов. Риск гипогликемий может превысить преимущества гликемиче-ского контроля (вплоть до развития жизнеугрожающих аритмий).

Кроме того, достоверность HbA_{1c} как показателя компенсации углеводного обмена на поздних стадиях ХБП, часто сопровождающихся анемией, ограничена из-за уменьшения периода полужизни эритроцитов, изменения их свойств под действием метаболических и механических факторов, влияния терапии. Ситуация усложняется тем, что выраженная гипергликемия, изменяя функциональные свойства мембраны эритроцитов и гемоглобина и соответственно приводя к гипоксии, ускоренной деструкции красных кровяных клеток, их повышенной адгезии к эндотелию, сама по себе может способствовать уменьшению периоду полужизни эритроцитов. Тем не менее необходимость контроля гликемии на всех стадиях ХБП очевидна при большой осторожности при его интенсификации с учетом повышенного риска кардиоваскулярной смертности в соответствии с выраженностью почечной дисфункции.

Последние рекомендации *Kidney Disease Improving Global Outcomes* рассматривают гликемический контроль как часть мультифакторной интервенционной стратегии, направленной на контроль АД и кардиоваскулярного риска. В рекомендациях Национального почечного фонда США определены целевые уровни HbA_{1c} у лиц с СД и ХБП с учетом имеющихся рисков:

• HbA_{1c} <7,0% (53 ммоль/моль) для профилактики развития и прогрессирования микроваскулярных осложнений, включая ДН **(IA);**

• не рекомендуется целевой уровень HbA_{1c} <7,0% (53 ммоль/моль) для пациентов с риском гипогликемий **(IB).**

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, для пациентов с выраженными осложнениями, сопутствующей патологией, небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, риском гипогликемий целевое значение HbA_{1c} <8,0%.

Инсулинотерапия как наиболее эффективная обеспечивает наибольшее снижение HbA_{1c}. На 4-5 стадиях ХБП потребность в инсулине может снижаться в силу замедления его деградации, снижения уровня катехоламинов, ренального глюконеогенеза, изменения нутритивного статуса с гипопротеинемией, что требует соответствующей редукции дозы. Важно отметить частоту автономной нейропатии у пациентов с ХБП, проявляющуюся в том числе нераспознаванием «гипо». Следует отметить предпочтительность аналогов инсулина для этой группы пациентов с учетом их преимуществ по минимизации риска гипогликемий и необходимость мониторирования гликемии. Меньше внимания уделяется вопросам возможности развития инсулинорезистентности с соответствующим повышением потребности в инсулине на выраженных стадиях ХБП под влиянием уремических токсинов, гиперпаратиреоза, дефицита витамина D, ожирения, содержания глюкозы в диализных растворах.

Совместный Консенсус Американской диабетической ассоциации и EASD по лечению больных СД 2-го типа от 2006 и 2009 г. и новая версия этого документа от апреля 2012 г. предлагают использовать метформин как препарат выбора при лечении СД 2-го

https://t.me/medicina_free

типа, поскольку его применение ассоциировано со снижением риска кардиова-скулярной патологии, общей смертности, инсулинорезистентности, низким риском гипогликемий и прибавки массы тела. До недавнего времени применение препарата было ограничено при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в связи с риском лактоацидоза. Однако, как показали последние исследования, риск развития этого осложнения завышен и в основном связан с гипоксическими состояниями. Авторы,

проводившие анализ 347 исследований с участием больных СД 2-го типа, не обнаружили свидетельств повышения риска развития лактатацидоза при приеме мет-формина в сравнении с другими сахароснижающими препаратами. Неоправданная и преждевременная отмена метформина может ухудшить контроль гликемии и привести к необходимости назначения других сахароснижающих агентов, имеющих свои проблемы безопасности. Руководящие принципы для использования метформина в США начали обновляться в 2011 г. и были согласованы с таковыми Национального института здоровья Великобритании, Канадской диабетической ассоциацией и Австралийским обществом диабета. Поэтому современные рекомендации расширили возможности применения метформина, включая лиц с ХБП 3-й стадии с учетом других ограничений (анемия, сердечная, легочная недостаточность, дисфункция печени, дегидратация, контрастные процедуры) и соответствующей редукцией дозы, а также мониторированием функции почек. Важно отметить, что не рекомендуется инициировать терапию метформином на стадии ХБП 3в.

Гипогликемические эффекты препаратов группы сульфонилмочевины усиливаются на фоне снижения СКФ из-за аккумуляции активных метаболитов. Другие факторы могут вносить свой вклад в повышение риска гипогликемий - высокие дозы, пропуск приема углеводов, недостаток питания, сниженный аппетит, чрезмерный прием алкоголя, печеночная дисфункция, сердечная недостаточность, пожилой возраст, взаимодействие с другими препаратами [ацетилсалициловая кислота (аспирин•), сульфаниламиды, гемфиброзил, варфарин и др.], которые способны вытеснять сульфонилмочевинные препараты в плазме из их связи с белками. При развитии почечной патологии (включая ХБП 4-й стадии) возможно применение гликлазида, глимепирида, гликвидона в редуцированной дозе при условии адекватного контроля гликемии.

Представитель группы глинидов, обладающих стимулирующим влиянием на секрецию инсулина (менее выраженную, чем сульфонилмочевинные препараты и соответственно с меньшим риском гипогликемий), - репаглинид, метаболи-зируется в основном в печени. Применение этого препарата не противопоказано у лиц с ХБП, включая диализных.

Глитазоны обладают не только сахароснижающим эффектом, благодаря повышению чувствительности к инсулину, но и прямым подоцитопротективным влиянием, независимым от гликемии, подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях при недиабетических почечных повреждениях, что делает их весьма привлекательными для больных с СД и ХБП. Но установленные ассоциации при применении этих препаратов с задержкой жидкости, прибавкой массы тела, ухудшением сердечной недостаточности (часто сочетающейся с почечной патологией в рамках нефрокардиального синдрома), остеопорозом, особенно у менопаузальных женщин, раком мочевого пузыря, сужают показания по их применению. Несмотря на низкий риск гипогликемий и особенности фарма-кокинетики, не требующей альтерации дозы, глитазоны требуют очень большой осторожности при применении у лиц с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Ингибиторы α-глюкозидазы имеют ограниченный гипогликемический эффект при побочных явлениях (газообразование, диарея), ограничивающих их применение. Эти препараты не рекомендуются при снижении почечной функции.

Поиск средств контроля углеводного обмена, соответствующих современным требованиям эффективности и безопасности у лиц с ХБП, определяет повышенный интерес к возможностям инновационных препаратов инкретинового ряда. Они дополняют терапевтический арсенал клинициста благодаря улучшению функции β-клеток, усилению глюкозозависимой секреции инсулина с низким риском гипогликемии, подавлению повышенной секреции глюкагона, благоприятным сердечно-сосудистым эффектам, способности контролировать массу тела. Особого

внимания при применении аГПП-1 у пациентов с ХБП заслуживают гастроинтер-стинальные проблемы (гастропарез, энтеропатия и другие, чаще развивающиеся при применении эксенатида), снижающие качество жизни, осложняющие контроль гликемии, влияющие на нутритивный статус. Применение аГПП-1 может усугубить эти проблемы ввиду потенциальной способности снижать моторику желудка и всасывания не только глюкозы, но и препаратов, требующих точного контроля концентрации (иммуносупрессантов у лиц с трансплантированной почкой). Комбинация ИАПФ и диуретиков - необходимая нефропротективная терапия при ХБП у больных СД 2-го типа - требует особой бдительности при назначении эксенатида ввиду возможного усугубления почечной дисфункции при развитии побочных эффектов. У пациентов со СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м² требуется осторожное назначение препарата под контролем функции почек. Лицам со СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² эксенатид противопоказан. Другой препарат группы аГПП-1 - лираглутид, обладающий 97% гомологичностью с человеческим ГПП-1, демонстрирует близкие с эксенатидом эффекты при меньшей выраженности побочных эффектов и большим периодом полувыведения, позволяющим вводить препарат 1 раз в день. Применение лираглутида у лиц с ХБП и терминальной почечной недостаточностью (на перитонеальном диализе) не продемонстрировало значимого повышения его экспозиции и риска развития побочных эффектов. Требуют особого внимания пациенты с гипоальбуминемией, поскольку 98% препарата связывается с белками крови. Опыт применения лираглутида у пациентов с умеренной почечной недостаточностью пока ограничен. В настоящее время применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, в том числе с терминальной почечной недостаточностью, противопоказано.

иДПП-4 заняли достойное место в международных и отечественных рекомендациях по лечению больных СД 2-го типа. Определена эффективность и безопасность этих средств для лиц с нормальной функцией почек. В сравнении с другими гипогликемизирующими средствами иДПП-4 демонстрируют при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтерстинальных эффектов, что делает их весьма привлекательными для контроля гликемии в условиях развивающейся почечной патологии. Применение этих препаратов при нарушении функции почек зависит от стадии ХБП. Следует особо отметить, что субстратами ДПП-4, помимо инкретинов, является ряд пептидов с известными кардиоваскулярными эффектами - BNP, NPY, PYY, SDF-1альфа, что открывает новые перспективы, помимо влияния на гликемический контроль, связанные с кардио- и нефропротективными свойствами.

Опубликованные результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применяемых сегодня иДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин) при монотерапии и присоединении к текущей саха-роснижающей терапии у лиц со сниженной СКФ (включая лиц на диализе), сопоставимой с плацебо частотой нежелательных явлений, имеющих потенциальное отношение к самим препаратам, а также к функции почек, сердечно-сосудистой системы и частоте гипогликемий.

В ряду новых препаратов, активно разрабатываемых фармацевтическими компаниями, - селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы (глиф-лозины). Применение этих препаратов позиционируется с усилением натрий-уреза с последующим умеренным снижением АД посредством влияния на РААС (вероятно, повышая эффективность блокады этой системы) и

https://t.me/medicina_free

снижением массы тела при усилении глюкозурии без повышенного риска гипогликемий. Наряду с этими позитивными эффектам препараты демонстрируют ряд побочных эффектов, осложняющих их применение, прежде всего частота мочевой и генитальной инфекций, крайне нежелательных у лиц с диабетом и поражением почек.

Рекомендации по коррекции доз сахароснижающих препаратов в зависимости от стадии ХБП представлены в табл. 10.35.

Таблица 10.35. Гипогликемические препараты, допустимые на различных стадиях хронической болезни почек

Препараты	Стадии ХБП
Метформин	1-36
Глибенкламид (в том числе микронизированный)	1-2
Гликлазид (гликлазид МВ•)	1-4*
Глимепирид	1-4*
Гликвидон	1-4
Глипизид (глипизид GITS♂)	1-4
Репаглинид	1-4
Пиоглитазон	1-4
Росиглитазон	1-4
Ситаглиптин	1-5*
Вилдаглиптин	1-5*
Саксаглиптин	1-5*
Линаглиптин	1-5
Эксенатид	1-3а
Лираглутид	1-3а
Акарбоза	1-3а
Инсулины	1-5*

* Коррекция дозы препарата при ХБП 4 и 5.

АГ играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН, так же как и в развитии макроваскулярной патологии, что требует оптимизации контроля АД. По мере прогрессирования ДН роль метаболических факторов снижается, и возрастает роль гемодинамических (АГ, внутриклубочковая гипертензия).

В международных рекомендациях ESH/ESC 2013 г. по АГ сформулированы целевые уровни АД у больных с ХБП (табл. 10.36).

Анализ результатов исследований, в которых больные ХБП были рандомизи-рованы для достижения более низкого (<125-130 мм рт.ст.) и более высокого (<140 мм рт.ст.) целевого уровня систолического АД, не выявил различий между группами по риску развития почечной недостаточности или смерти.

С позиций доказательной медицины у пациентов с диабетической и ДН уровень целевого систолического АД составляет <140 мм рт.ст. **(IIB),** а при наличии явной протеинурии можно рассматривать достижение целевого уровня АД <130 мм рт.ст. при условии мониторирования динамики СКФ **(IIB).** Целевой уровень диастоли-ческого АД составляет <90 мм рт.ст. для всех пациентов, а для больных с СД следует рассматривать уровни между 80 и 85 мм рт.ст. **(IA),** которые обычно хорошо переносятся и безопасны.

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, целевое значение АД при СД, включая больных с ХБП, на фоне антигипертензив-ной терапии 120-135/70-85 мм рт.ст.

Последние рекомендации *Kidney Disease Improving Global Outcomes* предлагают индивидуализировать целевой уровень АД в зависимости от возраста, имеющейся сердечно-сосудистой патологии, сопутствующих заболеваний, риска прогрессиро-вания ХБП, наличия или отсутствия ретинопатии (у больных с СД и ХБП) и толерантности проводимой терапии.

Таблица 10.36. Целевые уровни артериального давления и терапевтические стратегии у больных хронической болезнью почек

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Следует рассматривать снижение систолического АД <140 мм рт.ст.	II	B
Целевое диастолическое АД <90 мм рт.ст. для всех больных, <85 мм рт.ст. при СД	I	A
При наличии явной протеинурии можно рассмотреть снижение систолического АД <130 мм рт.ст. при условии мониторирова-ния изменений СКФ	II	B
Блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии микроальбуминурии или явной протеинурии	I	A
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РААС с другими антигипертензивными препаратами	I	A
Комбинация двух блокаторов РААС, хотя потенциально более эффективна в снижении протеинурии, не рекомендуется	III	A
Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ <30 мл/мин/1,73 м², особенно в комбинации с бло-катором РААС, учитывая риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии	III	C

При СД 1-го типа генез АГ на 80-90% связан с развитием ДН. Она наблюдается у 35-40% больных СД 1-го типа. АГ при СД 1-го типа носит Na-зависимый и объемозависимый характер. В отличие от больных СД 1-го типа, у больных СД 2-го типа АД уже повышено до развития ДН. У 80% больных СД 2-го типа в момент диагностики заболевания амбулаторный контроль выявляет повышенное АД или нарушенный циркадный профиль АД (<15% снижения в ночные часы). Развившаяся ДН усиливает АГ следующими механизмами:

• задержкой натрия;

• чрезмерной активацией РААС, по крайней мере локальной в почках;

• симпатической гиперактивацией;

• замедлением эндотелийзависимой вазодилатации.

https://t.me/medicina_free

Эти механизмы определяют выбор антигипертензивных средств - ИАПФ, БРА, петлевые диуретики, блокаторы симпатической системы.

Немаловажной особенностью АГ у больных СД является высокая частота орто-статической гипотонии, определяющая индивидуальные целевые уровни АД - наименьший уровень АД, при котором пациент не испытывает эффекты этого состояния.

АГ при СД, являясь симптомом формирующейся почечной патологии, в то же время представляет собой мощный фактор прогрессирования ДН, определяющий нарастание альбуминурии, темпы снижения СКФ, выраженность склеротических изменений почечной ткани, повышенную смертность пациентов от уремии.

Блокада РААС является наиважнейшей в терапии почечной патологии у больных СД, обеспечивая основной рено- и кардиопротективный эффект. ИАПФ стали первыми препаратами, внедренными в клиническую практику для блокирования активности РААС с целью профилактики развития и прогрессирования ДН и недиабетических хронических заболеваний почек. Комплексное воздействие ИАПФ и БРА включает антигипертензивное, антипротеинурическое действие, отсроченные негемодинамические эффекты, опосредованные снижением почечной экспрессии трансформирующего фактора β и других цитокинов, а также антиатерогенные эффекты путем редукции концентрации циркулирующих молекул адгезии.

Наряду с явными преимуществами терапии ИАПФ, опыт их длительного применения показал ряд недостатков, которые ограничивают их использование. ИАПФ нередко вызывают сухой кашель, ангионевротический отек, обусловленные уменьшением распада брадикинина и подобных ему сосудорасширяющих метаболитов. Длительное (более 25 лет) применение ИАПФ показало, что в реальной клинической практике нефропротективный эффект от применения ИАПФ развивается только у 50% больных с ДН. У части пациентов с ДН, несмотря на использование ИАПФ, продолжает прогрессивно снижаться почечная функция даже при удовлетворительном уровне контроля АД. Причинами недостаточной эффективности ИАПФ (феномен ускользания) могут быть активность альтернативных путей образования ангиотензина II (контролируемые химазой, катепсином G, тонином и др.), злоупотребление солью, а также генетические факторы. Причины, механизмы, время развития феномена, а также его клиническое значение остаются пока предположительными и мало освещенными в литературе.

Более полную и селективную блокаду системы могут обеспечить БРА, которые действуют как антагонисты ангиотензина II в отношении антител 1-рецепторов, опосредующих основные сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РААС при сохранении функции антител 2-рецепторов, обеспечивающих дополнительное органопротективное действие. Заслуживает особого внимания тот факт, что ренопротективный эффект длительной терапии БРА, в отличие от ИАПФ, у больных СД не зависит от полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (DD или II). БРА реже вызывают гиперкалиемию за счет уменьшения канальцевой реабсорбции калия.

ИАПФ или БРА (но не в комбинации) необходимо рекомендовать для лечения небеременных пациентов с умеренной (30-299 мг/24 ч) и значительной (>300 мг/24 ч) альбуминурией. В лечении больных СД с нормальным уровнем АД и альбуминурией уровней А2 и А3 также должны применяться ИАПФ или БРА. В этой ситуации снижение степени альбуминурии может считаться целью лечения диабетического поражения почек. Применение этих препаратов требует мони-торирования калия и креатинина. Регулярный контроль экскреции альбумина позволит оценить эффективность терапии и прогрессирование патологии.

Почечная недостаточность не является противопоказанием для проведения терапии ИАПФ и БРА. Следует помнить, что их нефропротективные свойства находятся в прямой зависимости от длительности лечения, что снижает их эффективность при назначении на поздних стадиях почечной недостаточности и повышает риск побочных эффектов (нарастание гиперкреатининемии и уровня калия). Целесообразность назначения ИАПФ и БРА на стадии почечной недостаточности должна решаться в индивидуальном порядке. В этой ситуации обязателен контроль калия и креатинина перед назначением этих препаратов, через 10 дней лечения и в последующем ежемесячно. Стойкое повышение уровня креатинина на 30-50% после снижения дозы препарата или его повышение более чем на 50% сразу после назначения препаратов может свидетельствовать о дестабилизации почечной гемодинамики и необходимости немедленной отмены блокаторов РААС.

Комбинация ИАПФ+БРА наиболее дискутабельна. В проведенных клинических исследованиях не удалось подтвердить безопасность и эффективность сочетанного применения ИАПФ и БРА у больных СД.

Достижения антигипертензивной терапии последних двух десятилетий связаны с широким применением ИАПФ и БРА, имеющих особое значение для больных со стенозом почечных артерий. При монолатеральном стенозе прием этих пре паратов необходим прежде всего для максимальной нефропротекции контралате-ральной почки благодаря предотвращению вторичной клубочковой гипертензии в неишемизированных нефронах и подавлению продукции молекулярных медиаторов фиброгенеза, а также для известных положительных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы. Даже в случае поражения контралатеральной почки без стеноза почечных артерий (гипертонический нефросклероз) начальное снижение СКФ может стабилизироваться. В случае же тотальной ишемии они могут вызвать резкое снижение СКФ за счет критического снижения клубочкового давления. В первых двух случаях терапию целесообразно продолжить с учетом положительных антипролиферативных, противовоспалительных клеточных эффектов блокады РААС, наблюдая за функциональным состоянием почек. После успешной реваскуляризации почек блокаторы РААС необходимы для длительной нефро-протекции независимо от АД.

ИАПФ и БРА подавляют альдостерон (конечный продукт системы, подтвердивший свою роль как важного фактора прогрессирования кардиоваскулярных и почечных заболеваний), однако у части больных после начального периода эффективного подавления его уровень вновь может повыситься. Развивается феномен «ускользания ингибиции альдостерона» (по аналогии с ангиотензи-ном II). Этот феномен развивается приблизительно у 20% пациентов с сердечной недостаточностью и приблизительно у 40% с ДН. Его развитие связывают с неполной блокадой РААС, недостаточной комплаентностью, вариантностью употребления натрия и гомеостаза калия, фармакогенетикой, различиями в продукции ангиотензина II в тканях и чувствительностью надпочечников к ангио-тензину II. Проблемой блокады альдостерона остается неселективность широко применяемого для этой цели препарата спиронолактона, позволяющая связываться с прогестероновыми и андрогенными рецепторами (гинекомастия у мужчин и менструальные дисфункции у женщин). Эти побочные эффекты преодолеваются применением селективных антагонистов рецепторов альдостерона (эплеренон).

При длительном применении ИАПФ или БРА неизбежно происходит увеличение АРП вследствие снижения активности ангиотензина II и активации отрицательной обратной связи. Для нейтрализации высокой АРП ведутся исследования по применению прямых блокаторов ренина (алискирен). Они показали новые возможности усиления нефропротекции у больных СД, однако отдаленный прогноз при использовании этих препаратов сегодня требует изучения.

Еще одна группа препаратов - блокаторы рецепторов эндотелина (сантаны) продемонстрировала преимущества применения на ранних стадиях ДН, однако при выраженной ХБП они повышают риск сердечной недостаточности и отека легких.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Целевой уровень АД у большинства больных СД с ДН не удается достичь без антигипертензивных препаратов других групп. Как правило, это многокомпонентная терапия с обязательным участием диуретиков.

Лечебные мероприятия, направленные на **нормализацию липидного обмена,** способствуют улучшению функции почек. Терапия ингибиторами редуктазы 3-гидрокси-3метилглютарового-кофермента А - статинами - для поддержания целевых показателей липидного обмена наиболее эквивалента для профилактики сердечно-сосудистой патологии и прогрессирования ДН. Наряду с эффективной коррекцией липидного обмена эти препараты обладают умеренным антипротеину-рическим действием, подавляют выработку профиброгенных факторов. Согласно рекомендациям Национального почечного фонда США, применение статинов или комбинированной терапии статинами/эзитимибом снижает риск серьезных атеросклеротических событий у пациентов с СД и ХБП, включая лиц с трансплантированной почкой. Указанное руководство не рекомендует инициировать

терапию статинами у больных СД, находящихся на лечении ГД, при отсутствии специфических сердечно-сосудистых показаний для их применения, что является крайне редкой клинической ситуацией. Целевой уровень ЛПНП у больных СД на выраженных стадиях ХБП, согласно рекомендациям **ESH/ESC,** должен быть менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).

Дополнительно к основным нефропротективным средствам при ведении больных СД с почечной патологией применяют и **антиагреганты,** прежде всего с целью кардиопротекции. Стандарты мультифакторной терапии включают ацетилсалициловую кислоту (аспирин•) для больных СД с почечной патологией для первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики. Рекомендации ESH/ESC 2013 г. подтвердили их особую значимость для пациентов с СКФ <45 мл/мин/1,73 $м^2$ в профилактике сердечно-сосудистых событий.

Анемия - модифицируемый фактор риска прогрессирования ДН и сердечнососудистых заболеваний. Коррекцию почечной анемии следует проводить эритропоэз-стимулирующими средствами, в сочетании с препаратами железа на додиализном этапе с целью уменьшения сердечно-сосудистой смертности, замедления прогрессирования ДН повышения выживаемости и качества жизни. Для пациентов с ХБП и анемией (независимо от возраста и стадии ХБП) при первичном обследовании включаются клинический анализ крови, включающий концентрацию гемоглобина, индексы эритроцитов, количество и дифференциальный подсчет лейкоцитов, количество тромбоцитов, абсолютное число ретикулоцитов; оценка уровня ферритина сыворотки, насыщения трансферрина сыворотки, уровней витамина B_{12} и фолатов в сыворотке. Анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин. Тяжесть анемии оценивается по гемоглобину, а не по гемато-криту, поскольку последний относительно нестабилен, его измерения не стандартизованы и зависят от оборудования. Определение уровня эритропоэтина рутинно не используется для определения его недостаточности как причины анемии у пациентов с ХБП в большинстве клинических ситуаций. Эритропоэтическую активность можно оценить по абсолютному числу ретикулоцитов.

Коррекция дефицита железа пероральными или внутривенными препаратами может снизить выраженность анемии у пациентов с ХБП. Нескорректированный дефицит железа - важная причина пониженной чувствительности к терапии эритропоэз-стимулирующими средствами. Важно выявлять дефицит железа, поскольку его коррекция может быстро компенсировать связанную с ним анемию, а исследование причин дефицита железа, которое должно последовать за его выявлением, может привести к установке диагноза. В отсутствие менструальных кровопотерь истощение запасов железа и его дефицит могут быть связаны с кро-вопотерями через ЖКТ, вследствие задержки крови в диализаторе и магистралях, при хирургических процедурах (таких как создание сосудистого доступа), частым забором крови, влиянием на абсорбцию железа противоязвенных и фосфатсвязы-вающих препаратов, сниженной абсорбцией железа вследствие воспаления.

У пациентов с ХБП (додиализные стадии) и анемией, не получающих терапию железом или эритропоэз-стимулирующими средствами, следует провести пробную терапию внутривенными препаратами железа или 1-3-месячный курс перораль-ных препаратов железа. Желательно добиться увеличения концентрации гемоглобина без начала терапии эритропоэз-стимулирующими средствами, насыщения трансферрина сыворотки ≤30% и ферритина ≤500 нг/мл (мкг/л).

У взрослых пациентов с ХБП без диализа при концентрации гемоглобина <100 г/л рекомендуется индивидуализировано принимать решение о начале терапии эритропоэз-стимулирующими средствами на основании скорости снижения гемоглобина, предшествовавшем ответе на терапию железом, риска потребности

в трансфузиях, рисков, связанных с терапией эритропоэз-стимулирующими средствами, и наличия симптомов, относящихся к анемии.

У пациентов с ХБП 5 на диализе рекомендована терапия эритропоэз-стимулирующими средствами для предотвращения падения гемоглобина ниже 90 г/л при концентрации гемоглобина 90 и 100 г/л. У некоторых пациентов обоснована инициация терапии эритропоэз-стимулирующими средствами при гемоглобине выше 100 г/л для улучшения качества жизни.

У взрослых пациентов с ХБП не рекомендуется использовать эритропоэз-стимулирующие средства для поддержания концентрации гемоглобина выше 115 г/л. При дальнейшем его повышении до полной нормализации может увеличиться риск развития острого инфаркта миокарда, инсульта, гипертензии, повыситься частота тромбозов хронической артериовенозной фистулы. В процессе лечения необходим постоянный контроль функции почек (динамика СКФ и креатинина крови), АД, гидратации, кардиодинамики, скорости прироста гемоглобина, гематокрита, содержания железа в организме, электролитных показателей, факторов свертывания крови. У некоторых пациентов возможна индивидуализация терапии для поддержания концентрации гемоглобина выше 115 г/л для улучшения качества жизни. У всех взрослых пациентов, получающих эритропоэз-стимулирующие средства, не рекомендовано намеренное увеличение концентрации гемоглобина выше 130 г/л.

При выборе эритропоэз-стимулирующих средств необходимо основываться на информации по фармакодинамике, безопасности, данных по клиническим исходам, стоимости и доступности. Следует использовать только эритропоэз-стимулирующие средства, одобренные независимыми регуляторными органами. Среди «копийных» образцов эритропоэз-стимулирующих средств следует использовать только истинные биоаналоги.

Не рекомендуется использование в качестве дополнительной терапии анемии андрогенов, витаминов С, D, E, фолиевой кислоты, L-карнитина и пентоксифил-лина.

При лечении хронической анемии рекомендуется избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации общих рисков, связанных с их использованием. Это особенно важно для пациентов, подходящих для трансплантации, для минимизации риска аллосенсибилизации.

https://t.me/medicina_free

Объектом активной терапии должна оставаться **гиперкалиемия.** При уровне калия более 5,5 ммоль/л наряду с диетическими ограничениями рекомендуется применение ионообменных смол (полистиролсульфонат натрия[р] внутрь 15 г 4 раза в день), петлевых диуретиков. При более значимом повышении уровня калия, угрожающим остановкой сердца (на ЭКГ - удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, сглаженность волн P), решается вопрос о проведении гемодиализа.

Нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза ответственны за развитие остеодистрофии, кальцификацию сосудов и мягких тканей, повышение кардио-васкулярной заболеваемости и смертности. Существенные достижения в расшифровке механизмов их развития, включая открытие фосфатурических гормонов, подходах в коррекции с использованием принципиально новых фармакологических препаратов [активаторы рецепторов витамина D, не содержащие кальций фосфатбиндеры (севеламер, лантана карбонат), кальцийимиметики] сформировали новую концепцию - «минеральные и костные нарушения при ХБП». Снижение массы функционирующей почечной ткани ведет к уменьшению продукции каль-цитриола, гипокальциемии, гиперфосфатемии, повышению уровня ПТГ, развитию вторичного гиперпаратиреоза. Коррекция этого состояния требует соблюдения гипофосфатной диеты, применения фосфатсвязывающих препаратов, метаболитов витамина D и их аналогов, кальцимиметиков. При СД 1-го типа ситуация

осложняется высокой частотой низкообменной формы ренальной остеодистро-фии, проявляющейся остеомаляцией и адинамическим заболеванием скелета, главная роль в развитии которой принадлежит дефициту инсулина.

Согласно рекомендациям *Kidney Disease Improving Global Outcomes,* измерение уровня кальция, фосфора, ПТГ, ЩФ должно проводиться ежегодно у взрослых при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП 3в-5) для определения базовых значений и дальнейшего прогноза.

У лиц со СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП 3в-5) рекомендовано поддерживать уровень фосфора в пределах нормальных значений по данным локальных лабораторий. При значениях интактного ПТГ выше нормального уровня прежде всего необходимо дать оценку гиперфосфатемии, гипокальциемии и дефициту витамина D.

Не рекомендуется рутинное назначение витамина D или его аналогов в отсутствие документально подтвержденного дефицита для подавления повышенного уровня ПТГ у лиц с ХБП до диализа. Не рекомендуется назначение бифосфонатов лицам со СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП 4-5) в отсутствие очень серьезных клинических показаний. У лиц со СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 не предлагается рутинно выполнять измерение показателей МПК, поскольку они не предсказывают риск переломов (как в общей популяции) и не позволяют определить тип почечной остеодистрофии.

Пациенты с ДН и ИБС, сердечной недостаточностью должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет противопоказаний

(табл. 10.37).

Таблица 10.37. Стратегия терапии у больных хронической болезнью почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Рекомендации	**Класс рекомендаций**	**Уровень доказательств**
Пациентов с ХБП следует относить к группе высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний	I	A
При лечении ИБС у больных ХБП следует исходить из существующих рекомендаций при отсутствии противопоказаний*	I	A
Антитромботическая терапия может назначаться больным ХБП с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, если не повышен риск кровотечения*	II	B
Лечение сердечной недостаточности при ХБП следует проводить в том же объеме, что и у пациентов без ХБП*	II	A
При болях в грудной клетке больные ХБП должны обследоваться так же, как и пациенты без ХБП	I	B

* Необходима коррекция дозы препаратов с учетом СКФ.

При проведении терапии, особенно сердечной недостаточности, следует строго контролировать состояние больных и мониторировать СКФ и уровень калия сыворотки крови. При СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 (СКФ категории 3а-5) сывороточные уровни тропонина и натрийуретических пептидов могут быть повышены и должны оцениваться с учетом функционального состояния почек и клинической картины.

Показания к проведению экстракорпоральных методов лечения терминальной почечной недостаточности при ДН определяются раньше, чем у больных

с иной почечной патологией, поскольку при СД задержка жидкости, нарушение азотистого и электролитного баланса развиваются при более высоких значениях СКФ. При снижении СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м^2, тяжелой гипергидратации с риском развития отека легких, серозите, выраженном зуде, метаболическом ацидозе, нарастании белково-энергетической недостаточности, электролитных нарушений, неконтролируемом АД, изменении ментального статуса на фоне уремической интоксикации необходимо оценить показания и противопоказания к применению методов заместительной терапии: гемодиализа, перитонеального диализа и трансплантации почки.

Выбор диализной терапии должен быть индивидуальным. При этом следует учитывать как социальные, так и медицинские аспекты предстоящей диализной терапии. При отсутствии противопоказаний необходимо ориентировать пациентов на перспективу пересадки почки, рассматривая гемодиализ или перитоне-альный диализ как временный этап при подготовке к трансплантации. Согласно рекомендациям *Kidney Disease Improving Global Outcomes,* имеются преимущества при трансплантации почки от живого донора лицам со СКФ <20 мл/мин/1,73 м^2 при убедительном свидетельстве необратимого прогрессирования ХБП в течение последних 6-12 мес. Этот метод ЗПТ обеспечивает полное излечение от почечной недостаточности на период функционирования трансплантата, лучшую реабилитацию и выживаемость.

Применение лекарственных препаратов при хронической болезни почек

Последние рекомендации *Kidney Disease Improving Global Outcomes* обращают особое внимание на меры предосторожности при применении различных ЛС у лиц с ХБП, учитывая следующие изменения фармакокинетики препаратов:

https://t.me/medicina_free

• абсорбции (уремический гастрит, применение фосфатбиндеров, ингибиторов протонной помпы, гастропарез, нарушение всасывания в кишечнике при нефротическом синдроме);

• распределения (зависимость от внеклеточной жидкости, гипоальбуминемии, воспаления, изменения pH крови, влияния уремических токсинов, нарушения функции печени);

• метаболизма (увеличение периода полураспада даже для препаратов без почечной экскреции путем модуляции активности цитохрома, гликопро-теина P, анион-транспортирующего полипептида);

• экскреции (изменение клиренса препарата пропорционально снижению

СКФ).

У лиц со СКФ <60 мл/мин/1,73 $м^2$ (ХБП 3а-5) при развитии тяжелых интеркур-рентных заболеваний, повышающих риск развития острого почечного повреждения, рекомендована временная отмена потенциально нефротоксичных препаратов и препаратов с почечной элиминацией [блокаторы РААС (ИАПФ, БРА, ингибиторы альдостерона, прямые ингибиторы ренина), диуретики, НПВС, метформин, препараты лития, дигоксин и др.] (табл. 10.38).

Не рекомендуется пользоваться средствами из трав лицам с ХБП. Обязательна предварительная консультация врача при приеме каких-либо препаратов, в том числе и биологических добавок, у лиц с ХБП. Всем пациентам, принимающим потенциально нефротоксичные препараты, такие как литий, ингибиторы кальций-неврина, независимо от уровня СКФ, необходим мониторинг электролитов и концентрации препарата. Пациентам с ХБП не должны отказывать в терапии при развитии других заболеваний, прежде всего онкологических, при условии коррекции доз цитотоксических препаратов соответственно уровню СКФ.

Таблица 10.38. Рекомендации по применению лекарственных средств у лиц с хронической болезнью почек

Препараты	Меры предосторожности
Антигипертензивные/кар-диологические Блокаторы РААС (ИАПФ, БРА, антагонисты альдо-стерона, прямые ингибиторы ренина)	Избегать при подозрении на стеноз почечной артерии. Начинать с более низких доз при СКФ <45 мл/мин/1,73 $м^2$. Контроль СКФ и калия сыворотки крови через неделю после начала терапии или увеличения дозы. Временная отмена при интеркуррентных заболеваниях, плановом в/в введении рентгенконтрастных препаратов, подготовке к коло-носкопии, перед большими оперативными вмешательствами Не отменять необоснованно при СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$,если применяются для нефропротекции
Дигоксин	Уменьшить дозу с учетом плазменных концентраций
Обезболивающие НПВС	Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$. Нежелателен длительный прием при СКФ <60 мл/мин/1,73 $м^2$. Не применять вместе с препаратами лития. Избегать назначения на фоне приема блокаторов РААС
Опиаты	Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 $м^2$. Назначать с осторожностью при СКФ <15 мл/мин/1,73 $м^2$
Антибиотики Пенициллины	Риск кристаллурии при СКФ <15 мл/мин/1,73 $м^2$ и назначении высоких доз. Бензилпенициллин нейротоксичен при СКФ <15 мл/мин/1,73 $м^2$ и назначении высоких доз (максимально 6 г/сут)
Аминогликозиды	Уменьшить дозу и/или увеличить интервал между приемами при СКФ <60 мл/мин/1 ,73 $м^2$. Контроль сывороточной концентрации. Избегать одновременного приема ототоксичных препаратов (фуросемид)
Макролиды	Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$
Фторхинолоны	Уменьшить дозу на 50% при СКФ <15 мл/мин/1,73 $м^2$
Тетрациклины	Уменьшить дозу при СКФ <45 мл/мин/1,73 м2; может усилить уремию
Противогрибковые	Избегать назначения амфотерицина при СКФ <60 мл/мин/1,73 $м^2$. Уменьшить поддерживающую дозу флуконазола на 50% при СКФ <45 мл/мин/1,73 $м^2$. Уменьшить дозу флуцитозина при СКФ <60 мл/мин/1,73 $м^2$
Гипогликемические Препараты сульфонилмо-чевины	Избегать назначения препаратов с почечной элиминацией (глибу-рид/глибенкламид). Препараты, метаболизирующиеся в печени, можно применять при СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$ в сниженных дозах (гликлазид, глик-видон)
Инсулин	Учитывая частично почечную элиминацию, может возникнуть необходимость в снижении дозы при СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$
Метформин	Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м2, но следует оценить соотношение «риск/польза» при стабильной СКФ (рассмотрено ранее)
Гиполипидемические. Статины	Нет признаков токсичности при приеме симвастатина 20 мг/сут или комбинации симвастатина 20 мг/эзетимиба 10 мг/сут при СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$ и у пациентов на диализе. В других исследованиях со статинами токсичность также отсутствовала у пациентов с СКФ <15 мл/мин/1,73 $м^2$ и на диализе

Окончание табл. 10.38

Препараты	Меры предосторожности
Фенофибрат	Повышает креатинин сыворотки ~ на 0,13 мг/дл (12 мкмоль/л)
Химиотерапевтические. Цисплатин	Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 $м^2$. Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$
Мелфалан	Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м2
Метотрексат	По возможности избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$
Антикоагулянты. Низкомолекулярные гепа-рины	Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$. Попытаться заменить на нефракционированный гепарин или контролировать содержание анти-фактора Xa в плазме при высоком риске кровотечений

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Варфарин	Повышенный риск кровотечений при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2. Использовать низкие дозы и строго контролировать международное нормализованное отношение при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2
Другие препараты. Литий	Нефротоксичен, может вызвать канальцевую дисфункцию при длительном приеме даже в терапевтической дозе. Контроль СКФ, электролитов, концентрации лития каждый месяц или чаще, если изменяется доза или состояние пациента ухудшается. Избегать одновременного приема НПВС. Гидратация при интеркуррентных заболеваниях. Оценка соотношения риск/польза в особых ситуациях

Проведение визуализирующих исследований с применением рентгенконтраст-ных препаратов предполагает оценку диагностической и терапевтической ценности ожидаемых результатов, а также риск развития острого почечного повреждения. При проведении исследований с внутривенным введением йодосодержащих рентгенконтрастных препаратов у пациентов со СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП 3а-5) необходимо руководствоваться рекомендациями *Kidney Disease Improving Global Outcomes,* включающими следующие положения:

- избегать применения высокоосмолярных препаратов;
- использовать минимально возможную дозу рентгенконтрастного препарата;
- отмена потенциально нефротоксичных препаратов до и после исследования;
- адекватная гидратация пациента с использованием физиологического раствора до, во время и после проведения исследования;
- оценка СКФ через 48-96 ч после исследования.

Возможно применение гадолиниевых препаратов на основе макроциклических хелатных комплексов для пациентов со СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП 4-5). Применение этих препаратов при СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП 5) не рекомендуется (риск развития нефрогенного системного фиброза) и допустимо только в случаях крайней необходимости при отсутствии альтернативных методов исследования.

Основные принципы лечения ДН в зависимости от стадии осложнения представлены в табл. 10.39.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение - трансплантация почки (осуществляют на стадии терминальной ХПН).

Показания к консультации других специалистов

Консультация и наблюдение нефролога, начиная со стадии ХБП 3а. Консультации и наблюдение кардиолога, офтальмолога, невролога. Консультация трансплантолога на выраженных стадиях ХБП для решения вопроса о целесообразности и возможности проведения трансплантации почки.

Таблица 10.39. Лечение диабетической нефропатии

Стадия ДН	Принципы лечения
ХБП 1-3 А2	Достижение индивидуальных целевых значений HbA_{1c}. ИАПФ или БРА как препараты выбора; противопоказаны при беременности. Комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД. Коррекция дислипидемии. Коррекция анемии. Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, НПВС). Осторожность при проведении рентгенконтрастных исследований
ХБП 1-3 А3	Достижение индивидуальных целевых значений HbA_{1c}. Ограничение животного белка (0,8 г/кг массы тела в сутки). ИАПФ или БРА как препараты выбора; противопоказаны при беременности. Комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД. Коррекция дислипидемии. Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа). Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, НПВС). Осторожность при проведении рентгенконтрастных процедур. Контроль статуса питания
ХБП 4	Достижение индивидуальных целевых значений HbA_{1c}. Ограничение животного белка (0,8 г/кг массы тела в сутки). ИАПФ или БРА как препараты выбора; уменьшение дозы при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2. Комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД. Коррекция гиперкалиемии. Коррекция дислипидемии. Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа). Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, НПВС). Осторожность при проведении рентгенконтрастных процедур. Контроль статуса питания
ХБП 5	Гемодиализ. Перитонеальный диализ. Трансплантация почки

Информация для пациента

Пациенту необходимо объяснить важность диетических рекомендаций и постоянной медикаментозной терапии, которая становится пожизненной.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Режим мониторирования включает систематический контроль гликемии, АД, креатинина, СКФ, мочевины, калия, альбумина, кальция, фосфора, ПТГ, липид-ного спектра, железа сыворотки крови, гемоглобина, гематокрита, альбуминурии, а также наблюдение нефролога и кардиолога.

ПРОГНОЗ

Прогноз в отношении жизни серьезный. Стадии ХБП 1, 2 обратимые при соблюдении в полном объеме лечебных рекомендаций и достижении целевых значений мониторируемых параметров. При более выраженных стадиях ХБП прогноз более сложен и определяется своевременностью начала патогенетической терапии и генетической предрасположенностью. На стадии ХБП 1 трудоспособность, как правило, сохранена. На выраженных стадиях ХБП трудоспособность ограничена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - 6-е изд. - М., 2013. - 120 с.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Консенсус совета экспертов: Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. - 2011. - № 4 (53). - С. 6-17.

3. Шестакова М.В., Мартынов С.А., Кутырина И.М., Ильин А.В., Арбузова М.И., Дедов И.И. Ранний дефицит эритропоэтина при диабетическом поражении почек // Терапевтический архив. - 2012. - № 10. - С. 9-13.

4. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М.: МИА, 2011. - 480 с.

5. Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Феномен частичного ускользания блокады ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией // Терапевтический архив. - 2008. - № 1. - С. 49-52.

6. Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.Р., Иванишина Н.С. Кардиоренальная патология при сахарном диабете 1-го типа: механизмы развития и возможности медикаментозной коррекции // Терапевтический архив. - 2005. - № 6. - С. 40-46.

7. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Intern. Suppl. - 2013. - N (3).

8. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update // Am. J. Kidney Dis. - 2012. - Vol. 60 (5). - P. 850-886.

9. Standards of medical care in diabetes 2014. American Diabetes Association // Diabetes

Care. - 2014. - Vol. 37 (Suppl. 1). - P. S14-S80.

10. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. - 2013. - Vol. 34. - P. 2159-2219. - doi: 10.1093/eurheartj/eht151.

11. Inzucchi S.E., Bergenstahl R.M., Buse J.B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach // Diabetes Care. - Published online ahead of print.

April 19, 2012.

12. Tonelli M., Muntner P., Lliod A., Manns B.J., Klarenbach S., Pannu N., James M.T., Hemmelgarn B.R. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study // Lancet. - 2012. - Vol. 380. - P. 807814.

13. Lipska K.J., Bailey C.J., Inzucchi S.E. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency // Diabetes Care. - 2011. - Vol. 34. - P. 1431-1437.

14. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus // Cochrane Database Syst. Rev. - 2010 Apr. - Vol. 14 (4). - CD002967.

15. Bakris G.L., Serafidis P.A., Weir M.R. et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial // Lancet. - 2010. - Vol. 375. - P. 1173-1181.

16. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. V. et al. Cardiorenal endpoints in a trial of

aliskiren for type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. - 2012. - Vol. 367. - P. 2204-2213.

17. Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial // Lancet. - 2011. - Vol. 377 (9784). -

P. 2181-2192.

18. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358. -

P. 2560-2572.

19. Haller H., Ito S., Izzo J.L. Jr. et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. - 2011. -

Vol. 364. - P. 907-917.

20. Bart B.A., Goldsmith S.R., Lee K.L. et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome // N. Engl. J. Med. - 2012 Dec 13. - Vol. 367 (24). -

P. 2296-2304.

21. Lee M., Saver J.L., Chang K.H., Liao H.W., Chang S.C., Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis // BMJ. - 2010. - Vol. 341. - P. 4249.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

22. Margolis D., Hofstad O., Feldman H.I. Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes // Diabetes Care. - 2008. - Vol. 31. - P. 1333-1336.

23. United States Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report.

24. Peacock T.P., Shihabi Z.K., Bleyer A.J., Dolbare E.L., Byers J.R., Knovich M.A., Calles-Escandon J., Russell G.B., Freedman B.I. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c levels in diabetic subjects on hemodialysis // Kidney Int. - 2008. - Vol. 73. - P. 162-1068.

25. Shurraw S., Hemmelgarn B., Lin M., Majumdar S.R., Klarenbach S., Manns B., Bello A., James M., Turin T.C., Tonelli M. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study // Arch. Intern. Med. - 2011. - Vol. 171. - P. 1920-1927.

26. Hocher B., Reichetzeder C., Alter M. Renal and cardiac effects of DPP4 inhibitors // Kidney Blood Press Res. - 2012. - Vol. 36. - P. 65-84.

27. Ritz E. Limitations and future treatment options in type 2 diabetes with renal impairment // Diabetes Care. - 2011. - Vol. 34. - P. S330-S334.

СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю.

Синдром диабетической стопы объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу развития/наличия язвенно-некротических процессов и гангрены стопы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Синдром диабетической стопы регистрируется у 15-25% больных СД. Это основная причина ампутаций нижних конечностей у этой категории пациентов, которые производятся в 17-45 раз чаще, чем у лиц без нарушения углеводного обмена. Это приводит к ранней инвалидизации и повышению уровня летальности. Данные литературы по частоте ампутаций и язвенных дефектов стоп у больных СД отличаются достаточно большой вариабельностью. Так, показатели ежегодной частоты больших ампутаций в индустриально развитых странах колеблются от 0,06 до 3,86 на 10 000 больных СД. Согласно данным Государственного регистра больных СД, в России частота ампутаций варьирует от 0,76 до 18,2 случаев на 1000 больных СД, в среднем по стране составляя 6,4 на 1000 больных. Популяционные исследования показали, что большие ампутации составляют от 48,9 до 60%. Согласно когортным исследованиям, этот показатель близок к 25%. Столь существенную разницу полученных данных можно объяснить несколькими причинами. Среди них наиболее значимые - различия обследуемых популяции; многообразие систем оказания медицинской помощи; отсутствие системного подхода в сборе данных.

ПРОФИЛАКТИКА

У большинства больных с трофическими язвами развитие этого осложнения можно было бы предотвратить. Известно, что пусковым моментом формирования нейропатической язвы стопы является травма (механическая, термическая, химическая). При нейроишемической или ишемической форме синдрома диабетической стопы влияние травмы усугубляется имеющейся ишемией мягких тканей, вызванной артериальной недостаточностью. На скорость развития и выраженность формирующихся поражений мягких тканей стопы влияет и состояние контроля углеводного обмена.

Выделяют следующие меры профилактики поражений стоп при СД.

• Поддержание хорошего контроля заболевания.

• Своевременное выявление и адекватное лечение начальных поражений мягких тканей нижних конечностей у больных СД. Для этого стопы пациента должны осматриваться врачом при каждом визите.

• Организация долгосрочного контроля и профессионального подиатрическо-го ухода пациентов группы высокого риска.

• Обучение пациентов и их родственников правилам ухода за ногами и выбора обуви.

• Обеспечение пациентов группы риска развития трофических язв стоп профилактической, а при наличии показаний - сложной ортопедической обувью.

Занятия, посвященные правилам ухода за ногами, являются неотъемлемой частью всех обучающих программ для пациентов СД 1-го и 2-го типа. Учитывая тот факт, что далеко не все больные высокого риска развития синдрома диабетической стопы могут обучаться в группе по стандартной структурированной программе (в «школах диабета»), высока роль эндокринолога и специалиста отделения/кабинета диабетической стопы в проведении индивидуального обучения таких пациентов. Особенно важно осуществлять контроль практического использования больными полученных знаний.

У половины больных осмотр стоп позволяет прогнозировать место развития язвы (зону риска) задолго до ее возникновения. Причины «предъязвенного повреждения кожи» и последующего развития трофических язв - формирование зон избыточного нагрузочного давления на стопе за счет ее деформации (клювовидные и молоткообразные пальцы, *Hallux valgus,* плоскостопие, ампутации в пределах стопы и т.п.), а также утолщение ногтевых пластинок. Способствует развитию трофических нарушений и ношение тесной обуви.

Каждая деформация приводит к образованию «зоны риска» в типичных местах. Если такая зона испытывает при ходьбе повышенное нагрузочное давление, то возникают предъязвенные изменения кожи (гиперкератоз и/или подкожное кровоизлияние). В отсутствие своевременного вмешательства (удаления участков гиперкератоза, лечение гематомы) образуются трофические язвы. Важнейшее профилактическое средство, позволяющее в 2-3 раза сократить вероятность образования дефекта, - адекватный подиатрический уход, правильный выбор обуви (профилактической или сложной ортопедической). Основные требования к такой обуви:

• большое внутреннее пространство;

• отсутствие жесткого подноска (делает верх обуви мягким и податливым);

• ригидная подошва (значительно снижает давление в области передней подошвенной поверхности стопы);

https://t.me/medicina_free

• отсутствие швов внутри обуви (исключается вероятность образования потертостей).

Профилактика развития трофических язв - основная задача кабинетов диабетической стопы, где средний медицинский персонал, прошедший специальную подготовку, осуществляет профессиональный подиатрический уход. Для этого используются аппараты (скалер с набором насадок) и набор инструментов (скальпели с укороченным лезвием, кусачки, пинцеты). Правильно проведенные поди-атрические процедуры позволяют снизить нагрузочное давление в зонах риска формирования трофических язв более чем на 30%.

СКРИНИНГ

Оценку состояния нижних конечностей осуществляет врач, наблюдающий больного СД (эндокринолог, диабетолог, врач общей практики). Оценка состояния стоп.

• **Осмотр стоп** - цвет, внешний вид, целостность и состояние кожных покровов, в том числе в межпальцевых промежутках; наличие деформаций стопы, состояние ногтевых пластин.

• **Пальпация стоп** - оценка температуры кожных покровов и определение пульса на артериях стопы и голени (тыльной артерии стопы, передней и задней большеберцовых артерий на обеих ногах).

• **Оценка периферической чувствительности** - использование 10 г моно-филамента, градуированного камертона.

Частота обследования.

• У больных СД 1-го типа, имеющих длительность заболевания более 5 лет, - не реже 1 раза в год.

• При наличии СД 2-го типа - ежегодно, с момента установления данного диагноза.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По этиопатогенетическому признаку выделяют следующие формы синдрома диабетической стопы:

• нейропатическую (до 50-60% случаев): ◊ без остеоартропатии;

◊ диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко);

• нейроишемическую (смешанную, до 40-50% случаев);

• ишемическую (до 5% случаев).

Данная классификация отражает этиологию и патогенез поражений и определяет тактику ведения больных, однако не учитывает тяжесть поражения.

Классификация раневых дефектов по глубине поражения была предложена F.W. Wagner (282). Согласно ей, хронические раневые дефекты можно разделить на 5 категорий:

• 1 - поверхностный дефект кожи, ограниченный дермой;

• 2 - повреждение проникает через все слои кожи и может захватывать сухожилия и кости, но без развития абсцесса или остеомиелита;

• 3 - глубокий дефект, сопровождающийся абсцедированием и остеомиелитом;

• 4 - гангрена пальца или части стопы;

• 5 - гангрена всей стопы с распространением на голень.

Данная классификация широко используется как хирургами, так и эндокринологами - специалистами по диабетической стопе, но она имеет существенный недостаток - не учитывает наличие и выраженность возможной ишемии конечности и состояние периферической иннервации.

В связи с этим в последние годы стали пользоваться вариантами комбинированных классификаций. Одна из них предложена Университетской группой Техаса:

• 0 стадия: нет нарушения целостности кожи, однако есть признаки высокого риска развития синдрома диабетической стопы (участки гиперкератоза, трещины, сухость кожи в области стоп, выраженные деформации, ослабление чувствительности, снижение или отсутствие пульсации артерий на стопе);

• I стадия:

◊ А - поверхностная язва на фоне нормального кровотока, без признаков

инфицирования; ◊ Б - поверхностная язва с признаками снижения кровотока;

• II стадия:

◊ А - язва с вовлечением мягких тканей, без признаков ишемии; ◊ Б - язвенный дефект с вовлечением мягких тканей с признаками ишемии конечности;

• III стадия:

◊ А - язва с вовлечением сухожилий и костной ткани, с признаками глубокой инфекции;

◊ Б - язва с вовлечением сухожилий и костной ткани, с признаками глубокой инфекции;

• IV стадия: гангрена части стопы, чаще всего сочетается со снижением магистрального кровотока или тромбозом артерий и инфекционным воспалением.

Наиболее полноценной является классификация *Perfusion, Extent, Depth, Infection, Sensation,* предложенная в 2003 г., которая учитывает, помимо глубины раны и состояния периферического кровотока, также наличие нейропатии и площадь дефекта.

https://t.me/medicina_free

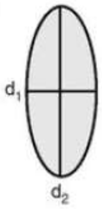
Perfusion — состояние кровотока

1 степень Нет симптомов и признаков ХОЗАНК
Пальпаторно: сохранена пульсация Лодыжечно-плечевой индекс >0,9–1,0 Пальце-плечевой индекс >0,6 Транскутанная оксиметрия ($tcpO_2$) > 60 мм Hg
2 степень Есть симптомы или признаки ХОЗАНК, нет критической ишемии
Перемежающаяся хромота Лодыжечно-плечевой индекс <0,9, при систолическом давлении в артериях голени >50 мм Hg или Пальце-плечевой индекс <0,6, но давление пальцевой артерии 30 мм Hg или $tcpO_2$ 30–60 мм Hg
3 степень Критическая ишемия
Систолическое давление в артериях голени <50 мм Hg или Систолическое давление в пальцевой артерии <30 мм Hg или $tcpO_2$ <30 мм Hg

Extent — размер, площадь

Планиметрическое вычисление площади раны

или



Размер = $d_1 \times d_2$

Рис. 10.15. Классификация PEDIS

Depth — глубина поражения

1 степени	Поверхностная язва, не глубже толщи кожи
2 степени	Глубокая язва, проникающая сквозь толщу кожи, с вовлечением фасций, сухожилий, мышц
3 степени	Рана, проникающая до костных структур, суставов

Infection — инфекция

1 степень	Нет симптомов и признаков инфекции
2 степень	Инфекционное воспаление кожи и п/ж клетчатки без системных признаков. Наличие минимум 2 из вышеперечисленных признаков: локальная отечность, уплотнение, гиперемия <0,5–2,0 см вокруг раны, наличие отделяемого
3 степень	Гиперемия >2 см или вовлечение мягких тканей, наличие признаков абсцессов, остеомиелита, септического артрита, фасциита. Нет системных признаков
4 степень	Наличие системных признаков инфекции: Температура тела выше 38°, ЧСС >90 уд/мин, ЧДД > 20 в мин. Лейкоцитоз >12 000

Sensation — чувствительность

1 степень	Нет потери протективной чувствительности
2 степень	Потеря протективной чувствительности: 10 г монофиламент 128 Гц камертон Биотезиометрия >25V

Рис. 10.15 (окончание). Классификация PEDIS

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Среди основополагающих механизмов развития синдрома диабетической стопы наиболее важные - дистальная сенсомоторная и автономная невропатия. Снижение чувствительности вследствие сенсорной невропатии, деформация стопы, обусловленная моторной невропатией, сухость кожи и интенсификация кровообращения в системе артериовенозных шунтов - основные общеизвестные составляющие данной патологии. Важно отметить, что эти нарушения непосредственно не вызывают нарушение целостности кожного покрова. Как правило, образование язвенного дефекта происходит под воздействием внешних повреждающих факторов, среди которых наиболее часто встречается избыточное давление на определенные участки стопы. Повреждение может возникнуть быстро, когда пациент не чувствует внешнего повреждающего воздействия, например механическая травма острым предметом или термический ожог. Однако чаще всего имеет место перманентное воздействие избыточного давления на отдельные участки стопы с образованием зон гиперкератоза, приводящего к аутолизу мягких тканей и последующему развитию язвенного дефекта. В одном из исследований было показано, что наличие гиперкератоза ассоциировано с 77-кратным увеличением риска образования язвенного дефекта.

Окклюзирующие заболевания периферических артерий у больных СД имеют ряд отличительных черт, поскольку в большинстве случаев им сопутствует дистальная полинейропатия. Особенности касаются как локализации процесса, так и клинической картины заболевания, включая болевую симптоматику, и его прогноза. У пациентов с тяжелой сенсорной нейропатией может полностью отсутствовать болевой синдром: даже на фоне критической ишемии лишь половина обследованных предъявляет жалобы на боли

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

в покое. Работами последних лет показано, что у лиц с диабетом по сравнению с больными с аналогичными нарушениями кровоснабжения без СД имеет место дистальный, чаще двусторонний тип поражения, худший прогноз в отношении вероятности высокой ампутации конечности и повышенной летальности. Важно отметить, что и в этом случае непосредственной причиной формирования акральных некрозов (дистальные фаланги пальцев, пяточная область) чаще всего выступает внешнее повреждение (например, сдавление обувью). Пациенты с нарушенным кровотоком и сопутствующей сенсорной невропатией более восприимчивы в отношении воздействия избыточного давления на стопу.

В ряде случаев на фоне артериального стеноза (без критической ишемии) и сопутствующей тяжелой дистальной полинейропатии образуются язвенные дефекты. Причисление этих пациентов к группе с тяжелой ишемией (IV степени по классификации Фонтейна-Покровского) ошибочно, поскольку состояние магистрального кровотока в данном случае может быть достаточным для применения консервативных методов лечения. При истинной критической ишемии, подтвержденной данными транскутанной оксиметрии ($TcPO_2$ ниже 20 мм рт. ст.) и/или допплерометрии (АД в пальцевой артерии ниже 30 мм рт. ст.), больные нуждаются в реконструктивных сосудистых вмешательствах.

Сопутствующие хронические осложнения СД - существенные факторы риска развития трофических язв стоп. К ним относят диабетическую ретинопатию в стадии нарушения остроты зрения и тяжелую ДН (формирование периферических отеков при нефротическом синдроме, ХПН). Значительная вариабельность объема стоп в течение суток может стать причиной незамеченного пациентом сдавления мягких тканей тесной обувью и формирования участков локальной ишемии. Данные изменения, в свою очередь, ведут к образованию зон некроза. Особенно высокому риску подвержены пациенты с ХПН. Значительное падение систолического давления на фоне сеанса гемодиализа оказывается достаточным для развития относительной критической ишемии мягких тканей и формирования участков дистальных некрозов конечности.

СД - самая частая причина формирования остеоартропатии (нейроостеоар-тропатии Шарко). Инициирующим моментом для формирования данной патологии считают «малую» механическую травму костно-суставного аппарата стопы на фоне диабетической полинейропатии.

У половины больных это не сопровождается болевой симптоматикой или болевая симптоматика не соответствует тяжести изменений костно-суставного аппарата. Указанные нарушения становятся причиной позднего обращения пациентов, приводят к диагностическим ошибкам и, соответственно, неадекватному лечению. Терапевтическая тактика зависит от стадии нейроостеоартропатии. Наиболее эффективна, с точки зрения предотвращения дальнейшей деструкции костного скелета стопы, ранняя иммобилизация конечности с помощью индивидуальной фиксирующей повязки *(Total Contact Cast)* в острой стадии процесса. Клинические признаки этой стадии: отечность и гипертермия пораженной стопы. Разница в температуре поверхности кожи стоп в два и более градуса Цельсия может являться диагностическим критерием острой стадии стопы Шарко. Более точным методом диагностики данного осложнения СД является МРТ пораженного сустава, при которой выявляется отек костного мозга. На сегодняшний день единственный подтвержденный данными клинических исследований метод лечения - иммоби лизация пораженной конечности. Длительность иммобилизации может варьировать от 3 до 12 мес в зависимости от данных клинического обследования пациента. Назначение препаратов, усиливающих кровоток (пентоксифиллин, спазмолитики и т.д.), - грубейшая ошибка. В острой фазе имеет место значительное усиление кровообращения, особенно в системе артериовенозных шунтов, стимулирующее активность остеокластов и, как следствие, резорбции костной ткани. По данным плацебо-контролируемого исследования, препарат из группы бифосфонатов (памидроновая кислота), обладающий ингибирующим влиянием в отношении остеокластов, способствовал уменьшению температуры пораженной конечности, болевых ощущений, снижению уровня костной изоформы ЩФ, отражающей активность процессов костной резорбции. В обеих группах непременное условие лечения - осуществление разгрузки конечности с применением технологии *Total Contact Cast.* Именно эта процедура позволила достичь существенного уменьшения отечности пораженной конечности и значительного снижения температуры поверхности кожи стопы в группе плацебо. Исходя из вышесказанного, есть все основания утверждать, что разгрузка конечности - непременное условие эффективного лечения острой фазы стопы Шарко. Лекарственная терапия может рассматриваться лишь как дополнение к иммобилизации конечности.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Сравнительная характеристика нейропатической и ишемической форм приведена в табл. 10.40.

Таблица 10.40. Сравнительная характеристика нейропатической и ишемической форм синдрома диабетической стопы

Признак	Нейропатическая форма	Ишемическая форма
Средний возраст	Нет зависимости	Старше 45 лет
Длительность диабета	При СД 1-го типа более 10 лет	При СД 1-го типа более 15 лет
Другие осложнения СД	Встречаются часто	Могут быть не столь выражены
Сердечно-сосудистые заболевания	Могут сопутствовать	АГ; дислипидемия; ИБС; болезни сосудов шеи, головного мозга
Вредные привычки	Усугубляет злоупотребление алкоголем	Чаще курение
Язвы стоп в анамнезе	Часто рецидивы	Редко
Состояние язв	Безболезненная, окружена гиперкератозом	Язва может быть болезненна, кожа вокруг истончена, часто образование сухого некроза в виде струпа
Локализация язв	Участки наибольшего давления на стопе (подошва, пальцы)	В акральных зонах стопы (пятка, дистальные фаланги пальцев)
Состояние кожи стоп и пульсации периферических артерий	Кожа розовая, сухая, теплая на ощупь Пульсация на артериях стоп сохранена	Кожа бледная или цианотичная, холодная на ощупь Пульсация на артериях снижена или отсутствует
Чувствительность	Определяется снижение вибрационной, болевой и температурной чувствительности (по типу «носков» и «перчаток»), снижение коленного и ахиллового рефлекса	Чувствительность может быть сохранена или снижена незначительно
Костные изменения	Имеют место деформации пальцев и свода стопы, при остеоар-тропатии может развиться коллапс свода стопы	Костные изменения развиваются редко, регистрирующиеся могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями (деформирующий остеоартроз, подагра)

Согласно современным международным рекомендациям, клинически значимая артериальная недостаточность может быть исключена при наличии хорошо пальпируемого пульса на тыльной артерии стопы, передней и задней большебер-цовых артериях

https://t.me/medicina_free

или лодыжечно-плечевом индексе >0,9. Лодыжечно-плечевой индекс >1,3 свидетельствует о ригидности артериальной стенки. У пожилых пациентов или у лиц с лодыжечно-плечевым индексом >1,2 состояние артериального кровотока должно быть подтверждено уровнем АД в пальцевой артерии (величиной пальце-плечевого индекса) или данными транскутанной оксиметрии ($TcpO_2$ >40 мм рт. ст.). Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий подтверждает артериальную окклюзию, выявляет ее анатомическую локализацию и протяженность.

Основным методом диагностики инфекционного процесса в ране и определения показаний для проведения антибактериальной терапии является бактериологическое исследование. Для анализа необходимо брать образцы тканей из разных участков, так как микрофлора может различаться в разных областях дефекта. У пациентов с нейроишемической и ишемической формой синдрома диабетической стопы необходимо выявлять не только аэробные, но и анаэробные микроорганизмы и определять их чувствительность к современным антибактериальным препаратам. Клинически значимым считается содержание бактериальных тел выше 1×10^6 на грамм ткани или обнаружение β-гемолитического стафилококка.

Показанием для антибактериальной терапии могут служить также местные и системные признаки раневой инфекции. Системные признаки раневой инфекции:

- лихорадка;
- интоксикация;
- лейкоцитоз.

Местные признаки раневой инфекции:

- гиперемия;
- отек;
- боль;
- локальная гипертермия;
- гнойный экссудат;
- болезненность в области раны и окружающих тканей (в отсутствие явных признаков ишемии);
- кровоточивость грануляционной ткани;
- неприятный запах;
- увеличение размеров раны;
- обильная экссудация;
- замедленное заживление;
- атипичный цвет грануляционной ткани;
- образование полостей на дне раны.

ДИАГНОСТИКА Анамнез

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие и длительность существования раневых дефектов, интенсивность возможных болевых ощущений, время обнаружения больным изменений со стороны стоп, вероятную причину, вызвавшую образование язвенного дефекта. Так же важно выявить факт травматизации стопы, оценить результаты предшествующего лечения, наличие сопутствующих осложнений СД и их лечение. Нельзя забывать о сопутствующих заболеваниях (хроническая сердечная недостаточность, ХПН, онкологические заболевания, алиментарные нарушения, прием глюкокортикоидных препаратов и иммуносупрессоров), которые могут в значительной степени повлиять на скорость заживления раневых дефектов.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, бактериологическое исследование тканей раны.

Инструментальные исследования

Оценку вибрационной чувствительности проводят градуированным камертоном с частотой колебаний 128 Гц у основания 1 пальцев стоп, на дистальной фаланге 1 пальцев обеих стоп и на медиальной лодыжке троекратно с вычислением среднего значения. При оценке полученных данных необходимо учитывать возможное возрастное снижение показателей.

Оценку тактильной чувствительности осуществляют монофиламентом массой 10 г. Монофиламентом прикасаются перпендикулярно к поверхности кожи в течение 1,5 с с давлением, достаточным для того, чтобы он изогнулся. Отсутствие ощущения прикосновения у больного свидетельствует о нарушении тактильной чувствительности.

Состояние магистрального кровотока оценивают допплеровским анализатором с измерением систолического давления в артериях голени и/или пальцевой артерии. При отсутствии признаков медиакальциноза информативно использование показателей лодыжечно-плечевого индекса, отношение систолического давления в артериях голени к систолическому давлению в плечевой артерии. Нормальные значения лодыжечно-плечевого индекса составляют 0,9-1,2. Его показатели ниже 0,7 свидетельствуют о наличии стенозирующего поражения артерий. У пожилых пациентов или у лиц с лодыжечно-плечевым индексом >1,2 состояние артериального кровотока должно быть подтверждено уровнем АД в пальцевой артерии (величиной пальце-плечевого индекса) или данными транскутанной оксиметрии ($TcpO_2$ >40 мм рт. ст.).

Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей позволяет с большей достоверностью определить локализацию и протяженность стеноза или окклюзии артерий.

Состояние тканевого кровотока оценивают с использованием транскутанной оксиметрии ($TcPO_2$). Нормальные значения $TcPO_2$ составляют 30 мм рт. ст. и выше. Показатели $TcPO_2$ ниже 30 мм рт. ст. свидетельствуют об ишемии тканей.

Показания к консультации других специалистов

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

При наличии признаков ишемии конечности показана консультация сосудистого хирурга. Совместно с ним необходимо решать вопрос о возможности рева-скуляризации. На выбор метода вмешательства (транслюминарная баллонная ангиопластика, шунтирование, протезирование артерий) влияют локализация окклюзии, ее протяженность, возможность выполнения того или иного вида операции по сосудистому статусу, общее состояние пациента. Противопоказанием к сосудистой реконструкции может послужить инфаркт миокарда и инсульт давностью менее 6 мес, тяжелое онкологическое заболевание.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

• СД 2-го типа. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Язвенный дефект плантарной поверхности правой стопы.

• СД 1-го типа. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Диабетическая остеоартропатия, острая фаза.

• СД 2-го типа. Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма. Язвенный дефект левой пяточной области.

• СД 1-го типа. ДН на ст. ХПН, ХБП 5 ст. Дистальная полинейропатия. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с окклюзией артерий левой голени. Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма. Трофическая язва 1 пальца левой стопы.

ЛЕЧЕНИЕ Цели лечения

Целью лечения пациентов с любой клинической формой синдрома диабетической стопы является предотвращение высокой ампутации и сохранение опорной функции конечности.

В случае нейропатической формы поражения при своевременно начатой адекватной терапии удается предотвратить ампутацию в более чем 90% случаев. Для достижения этой цели необходимо проводить адекватную разгрузку пораженной конечности, хирургическую обработку раневого дефекта, использовать для местного лечения раны современные перевязочные средства.

Для эффективного лечения нейроишемической и ишемической формы синдрома необходимо восстановление артериального кровотока в объеме, достаточном для заживления раны. Также проводится санация гнойного очага (инфицированной раны) и разгрузка конечности. Решение об использовании антибактериальных препаратов принимается с учетом данных бактериологического исследования тканей раны, результатов клинического обследования, наличия и выраженности других осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

При остеоартропатии (нейроостеоартропатия Шарко) в острой фазе - предотвращение дальнейшей деформации стопы. Основные компоненты лечения: функциональная разгрузка конечности (см. выше).

Показания к госпитализации

• Наличие признаков инфекционного воспаления.

• Гангрена пальца или части стопы.

• Наличие признаков критической ишемии.

• Наличие признаков острой фазы нейроостеоартропатии.

• Глубокие язвенные дефекты с вовлечением мышц, сухожилий, суставов.

• Наличие признаков остеомиелита.

• Невозможность оказания специализированной медицинской помощи в амбулаторном режиме.

Медикаментозное лечение

Рациональное использование терапевтических возможностей, направленных на коррекцию гликемии, АГ и дислипидемии, - основа предотвращения тяжелых сосудистых осложнений СД. В связи с этим необходимо руководствоваться не видом лекарственной терапии, а достижением и поддержанием в длительной перспективе целевых значений следующих показателей:
• гликемии и HbA_{1c} в пределах индивидуальных целевых показателей;

• АД (систолическое - 130-140 мм рт. ст., диастолическое - менее 90 мм рт. ст.);

• показателей холестерина ЛПНП плазмы менее 2,0 ммоль/л или динамики показателя ЛПНП не менее чем 50% от исходного, что соответствует целевому уровню у пациентов группы очень высокого сердечно-сосудистого риска.

При наличии инфицированной раны проводят ее первичную хирургическую обработку. Первичная обработка раны направлена на удаление всех некротизиро-

ванных и нежизнеспособных тканей и подготовку раневого ложа к заживлению. Возможно использование хирургического, ферментного, механического, ультразвукового методов или их комбинации. Метод обработки выбирается индивидуально, исходя из состояния раны, общего состояния больного, возможностей клиники. После проведения обработки рана должна быть закрыта стерильной атравматичной повязкой. В процессе лечения может возникнуть необходимость в повторном проведении обработки раневого дефекта.

Важнейшим аспектом лечения трофических язв у больных с синдромом диабетической стопы служит **контроль раневой инфекции.** Первым этапом является полное удаление некротизированных и нежизнеспособных тканей хирургическим методом. Могут быть использованы как классический метод хирургической обработки, так и современные технологии (гидрохирургическое оборудование, ультразвуковая кавитация). При наличии критической ишемии конечности проведение хирургической обработки раны опасно, так как может привести к расширению зоны некроза. В случае проведения адекватной обработки раневого дефекта эпите-лизация должна начаться в течение 2 нед, при условии соблюдения оптимального режима разгрузки пораженной области. Если этого не произошло, показано проведение бактериологического исследования тканей раны. Дальнейшие терапевтические мероприятия будут зависеть от результатов исследования. При выявлении β-гемолитического стафилококка и/или содержания микробных тел более 1×10^6 на грамм ткани показана повторная хирургическая обработка раневого дефекта и назначение системной антибактериальной терапии. Местное использование антисептиков не имеет определяющего успех лечения характер. При достижении бактериального баланса применение антисептика должно быть прекращено во избежание цитотоксического эффекта и бактериальной резистентности. В качестве антисептика не должны использоваться спиртсодержащие жидкости, растворы кислот и щелочей, красящие вещества.

https://t.me/medicina_free

При активном инфекционном процессе (фебрильная лихорадка, лейкоцитоз, гнойный раневой экссудат, гиперемия и гипертермия мягких тканей пораженной области) показано проведение системной антибактериальной терапии с учетом характера и чувствительности микрофлоры.

Важным условием при выборе антибактериального препарата является предварительная оценка выделительной функции почек (по СКФ). При СКФ <45 мл/мин/1,73 м² доза антибактериального препарата должна быть редуцирована. Пациентам даже с начальными проявлениями ДН (на стадии микроальбуминурии) ***абсолютно противопоказаны препараты из группы аминогликозидов, амфотерицин В и некоторые цефалоспорины первого поколения.***

При подозрении на наличие остеомиелита должно быть выполнено дополнительное обследование (зондирование раны, рентгенография, МСКТ). При подтверждении диагноза показано хирургическое лечение - удаление пораженной кости с последующей антибактериальной терапией в течение 2-4 нед.

После достижения бактериального баланса раны и заполнения ее объема здоровой грануляционной тканью на 75% и более возможно выполнение пластического закрытия раны местными тканями, или аутодермопластики.

Необходимо регулярно последовательно документировать состояние раны (локализация, размеры, раневое дно, отделяемое, состояние окружающей кожи, выраженность болевого синдрома) и определение скорости заживления и оценки эффективности лечения. В том случае, если раневой дефект за 4 нед не сократился на 40%, тактика лечения должна быть пересмотрена.

При тяжелых формах раневой инфекции, таких как флегмона, глубокие абсцессы, влажная гангрена, сепсис, антибиотикотерапию необходимо проводить только парентерально, в условиях стационара, в сочетании с полноценным хирургическим дренированием гнойных очагов, детоксикацией и коррекцией углеводного обмена. При менее тяжелых состояниях (наличии только локальных признаков раневой инфекции и неглубоких гнойных очагах) антибиотикотерапию можно назначить перорально и проводить в амбулаторных условиях. При нарушении всасывании в ЖКТ, что может быть проявлением автономной нейропатии, необходимо переходить на парентеральный путь введения препарата. Достаточно часто у больных с синдромом диабетической стопы имеет место нарушение функции почек, вызванное ДН. Применение ЛС в обычных терапевтических дозах по ряду причин может ухудшить общее состояние больного, негативно влиять на эффективность лечения и отрицательно сказываться на состоянии почек. Во-первых, снижение выделительной функции почек повышает вероятность токсического воздействия препарата и его метаболитов на организм. Во-вторых, у пациентов с нарушенной функцией почек отмечают снижение толерантности к побочным эффектам препаратов. В-третьих, некоторые антибактериальные препараты не проявляют в полной мере своих свойств из-за нарушенной выделительной функции почек. С учетом вышесказанного следует вносить коррективы в дозу вводимого лекарственного вещества и выбор антибактериального препарата с учетом СКФ. Наиболее часто используемые схемы антибиотикотерапии представлены в табл. 10.41.

Таблица 10.41. Антибактериальная терапия при инфицированных формах синдрома диабетической стопы

Микроорганизм	ЛС	
	внутрь	**внутривенно**
Стафилококки *(Staphylococcus aureus)*	Клиндамицин 300 мг 3-4 раза в день Рифампицин 300 мг 3 раза в день Флуклоксациллин 500 мг 4 раза в день	Клиндамицин 150-600 мг 4 раза в день Флуклоксациллин 500 мг 4 раза в день
Метициллин резистентный *Staphylococcus aureus*	Триметоприм 200 мг 2 раза в день Рифампицин 300 мг 3 раза в день Доксициклин 100 мг в сутки Линезолид 600 мг 2 раза в день	Ванкомицин 1 г 2 раза в день Линезолид 600 мг 2 раза в день Даптомицин 4 мг/кг 1 раз в день
Стрептококки	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день Клиндамицин 300 мг 3-4 раза в день Флуклоксациллин 500 мг 4 раза в день Эритромицин 500 мг 3 раза в день	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день Клиндамицин 150-600 мг 4 раза в день
Энтерококки	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день	Амоксициллин 500 мг 3 раза в день
Анаэробы	Метронидазол 250 мг 4 раза в день Клиндамицин 300 мг 3 раза в день	Метронидазол 500 мг 3 раза в день Клиндамицин 150-600 мг 4 раза в день
Колиформные *(Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter)*	Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день Цефадроксил 1 г 2 раза в день Триметоприм 200 мг 2 раза в день	Ципрофлоксацин 200 мг 2 раза в день Цефтазидим 1-2 г 3 раза в день Цефтриаксон 1-2 г в сутки Тазобактам 4,5 г 3 раза в день Триметоприм 200 мг 2 раза в день Меропенем 500 мг 1 г 3 раза в день Тикарциллин + клавулановая кислота 3,2 г 3 раза в день

Окончание табл. 10.41

Микроорганизм	ЛС	внутривенно
	внутрь	
Род *pseudomonas (P. aeruginosa)*	Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день	Цефтазидим 1-2 г 3 раза в день Меропенем 500 мг 1 г 3 раза в день Тикарциллин + клавулановая кислота 3,2 г 3 раза в день

Хирургическое лечение

Пациенты с ишемией конечности нуждаются в проведении реваскуляризи-рующих вмешательств. Показаниями к ангиохирургическому вмешательству (баллонная ангиопластика, баллонная ангиопластика со стентированием, открытые вмешательства на сосудах нижних конечностей, гибридные операции) являются гемодинамически значимые (>85%) стенозы и/или окклюзии артерий нижних конечностей, ведущие к ишемии мягких тканей стопы ($TcpO_2$ <30 мм рт. ст.), риску развития гангрены и/или препятствующие заживлению раневых дефектов. В периоперационном периоде эндоваскулярного вмешательства необходимо проводить профилактику контраст-индуцированной нефропатии. Для этого накануне вмешательства и после его проведения пациентам группы риска (ХБП 2 ст. и выше) нужно отменить метформин, петлевые диуретики и ввести 1000 мл физиологиче-ского раствора внутривенно капельно. ***При наличии гнойно-некротического очага его первичная санация должна быть выполнена до ангиохирургиче-ского вмешательства.***

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

При невозможности выполнения реваскуляризирующего вмешательства показано назначение препаратов простагландинового ряда.

При выявлении остеомиелита (зондирование дна раны, рентгенография, МСКТ) показана хирургическая санация остеомиелитического очага. В том случае, если хирургическое лечение остеомиелита невозможно (тяжелое общее состояние пациента), может быть использована длительная антибактериальная терапия.

Коррекция сахароснижающей терапии

При наличии показаний (превышение индивидуальных целевых показателей углеводного обмена) коррекция терапии должна проводиться параллельно с лечением трофической язвы стопы.

При интенсификации лечения необходимо проводить профилактику тяжелых гипогликемических состояний.

Пациенты с нейроишемической и ишемической формой синдрома диабетической стопы нуждаются в коррекции возможной дислипидемии, а больные после выполненной ангиопластики - в приеме антитромботиков в течение 6 мес.

Местное лечение раны

Выбор повязки зависит от состояния локальной гемодинамики (наличия или отсутствия ишемии) и фазы раневого процесса. Выбранная повязка должна поддерживать влажную среду в ране, контролировать уровень экссудата и препятствовать мацерации краев. Она должна быть хорошо зафиксирована на ране, чтобы не травмировать ее за счет своей подвижности.

В настоящее время в клинической практике используется следующий широкий спектр перевязочных средств. Основные группы повязок представлены

в табл. 10.42.

Таблица 10.42. Основные типы современных повязок

Повязка	Характеристики
Влажные марлевые салфетки	Салфетки, смоченные физиологическим или гипертоническим раствором. Нуждаются в частой (до 4 раз в сутки) смене и при длительном использовании вызывают мацерацию окружающей рану здоровой кожи
Нетканые абсорбирующие композиционные повязки	Многослойные раневые покрытия, полностью исключающие или значительно уменьшающие прилипание, содержащие такие впитывающие волокна, как целлюлоза, хлопок или вискоза
Пленки	Поддерживают влажную среду, влагостойкие, плотно фиксируются, прозрачные (позволяют контролировать состояние раны без снятия повязки)
Губчатые повязки	Изготавливаются на основе пенообразующих растворов полимеров, атравматичные, обладают высокой впитывающей способностью, зависящей от толщины
Гидроколлоиды	В состав входят желатин и пектин; абсорбирующая способность низкая; плотно фиксируются на коже, непроницаемы для воды и воздуха
Гидрогели	Полимерные соединения, набухающие при взаимодействии с экссудатом раны, обладающие высокой впитывающей способностью
Аморфные гидрогели	Вода, полимеры и другие ингредиенты, входящие в состав повязки, способны поддерживать влажность раны
Альгинаты	Нетканые повязки, созданные на основе морских водорослей; при контакте с экссудатом превращаются в гель
Комбинация гидрогелей и гидро-полиперов	Содержат волокна с высокой абсорбирующей способностью, посредством которых экссудат отводится от раны
Повязки, содержащие антибиотики и антисептики	Повязки различного состава с добавлением антисептиков (ионы серебра, повидон-йод и др.), способные постепенно отдавать в рану содержащиеся противомикробные препараты
Комбинированные и импрегниро-ванные повязки	Марлевые и нетканые повязки, импрегнированные солями цинка или антисептиками
Коллагенсодержащие повязки	Повязки на основе свиного, бычьего, человеческого коллагена с добавлением окисленной целлюлозы или альги-ната

Все эти современные средства местного лечения ран предназначены для использования на определенной стадии раневого процесса (экссудация, грануляция, эпителизация). Также необходимо помнить о том, что при лечении больных с нейроишемической и ишемической формой синдрома диабетической стопы противопоказано применение окклюзирующих повязок (гидроколлоидные и липи-доколлоидные повязки), так как они препятствуют проникновению кислорода к ране, могут вызывать отек окружающих непораженных тканей, что усугубляет уже имеющуюся ишемию.

Дополнительные методы лечения

При отсутствии заживления на фоне стандартной терапии можно использовать дополнительные (адъювантные) методы: препараты на основе факторов роста, отрицательное давление, электростимуляцию. В отечественной клинической практике доступными являются препараты на основе тромбоцитарного и эпи-

дермального ростовых факторов. Они доказали свою эффективность в лечении трофических язв у больных с синдромом диабетической стопы. Использование отрицательного давления *(Negative Presuare Wound Therapy)* возможно у пациентов с нейропатической и нейроишемической (после восстановления кровотока) формами синдрома. Абсолютно противопоказано использование *Negative Presuare Wound Therapy* у больных с выраженной ишемией конечности ($TcpO_2$ <30 мм рт. ст.), остеомиелитом, флегмоной и гангреной стопы.

Дальнейшее ведение

Больные с синдромом диабетической стопы требуют активного пожизненного наблюдения в кабинете диабетической стопы и, при необходимости, обеспечения ортопедическим пособием. Частота визитов к специалисту определяется индивидуально и варьирует от 1 раза в 2 нед до 1 раза в 4-6 мес.

Информация для пациента

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Информация для пациента касается ряда «разрешающих» и «запрещающих» правил, позволяющих больным осуществлять самостоятельный уход за стопами и тем самым снижать риск развития трофических язв. Рекомендации для больных приведены ниже.

Так нужно ухаживать за ногами при диабете!

1. Ежедневно необходимо внимательно осматривать свои стопы, особенно подошвенную поверхность, область пяток и межпальцевые промежутки. Пожилые люди и пациенты с избыточным весом могут испытывать при этом немалые затруднения. Им можно порекомендовать использовать при осмотре зеркало, установленное на полу, или попросить сделать это родственников. Помощь родственников особенно важна для лиц с нарушением зрения. Ежедневный осмотр позволяет своевременно обнаружить ранки, трещины, потертости.

2. Необходимо ежедневно мыть ноги. После мытья высушить кожу осторожными промокательными движениями, особенно в межпальцевых промежутках. Повышенная влажность в этих областях способствует развитию опрелостей и грибковых заболеваний. По этой же причине, используя увлажняющий крем при избыточной сухости кожи, не следует наносить его между пальцами.

3. Обрабатывать ногти следует регулярно (1 раз в 2 нед) с помощью педикюрной пилки. Это позволит не только избежать травматизации, но и сформировать правильный горизонтальный край ногтя, оставляя нетронутыми его уголки.

4. Наиболее подходящим средством для удаления мозолей и участков избыточного ороговения (утолщения и сухости) кожи является пемза. Лучше купить в аптеке специальную пемзу для ухода за ногами. Пользоваться ею нужно до мытья ног (обрабатывать сухую, нераспаренную кожу) и не стремиться привести в полный порядок все проблемные участки за один прием. Просто нужно это делать регулярно.

5. Если ноги мерзнут, согревать их надо теплыми носками соответствующего размера и без тугих резинок. Необходимо следить, чтобы носки в обуви не сбивались.

6. Нужно принять за правило проверять внутреннюю поверхность обуви рукой перед тем, как ее надеть: не попали ли внутрь какие-либо посторонние предметы, не завернулась ли стелька, не проступают ли острые гвоздики. Еще раз напомним, что это необходимо из-за того, что чувствительность стоп может быть снижена.

7. Ваши ноги надежно защищены, если вы носите правильно подобранную обувь. Советы по выбору необходимой для каждого конкретного пациента обуви можно получить в кабинете «Диабетическая стопа».

Этого при диабете делать нельзя!

1. Нельзя пользоваться при уходе за ногами никакими острыми предметами: ножницами, мозольными ножами, бритвенными лезвиями. Использование таких предметов - одна из самых частых причин возникновения травм, особенно в условиях сниженной чувствительности и плохого зрения! При отсутствии этих «факторов риска» пользование ножницами возможно, но не следует срезать ногти слишком коротко и глубоко выстригать уголки. Это может привести к образованию так называемого вросшего ногтя - причины болезненных ощущений, воспалительных процессов и длительного лечения, вплоть до хирургического вмешательства. Врастанию ногтя способствует ношение узкой обуви.

2. Если ноги мерзнут, нельзя согревать их с помощью грелок (в том числе электрических), батарей парового отопления, электронагревательных приборов. Температурная чувствительность при диабете часто бывает снижена, поэтому можно легко получить и вовремя не заметить ожог.

3. По этой же причине нельзя принимать горячие ножные ванны. Температура воды не должна быть выше 37 °C (ее лучше измерить с помощью водного термометра, как для купания детей). Ножные ванны не должны быть длительными - это делает кожу рыхлой и более травмируемой.

4. Не рекомендуется ходить без обуви (даже дома), так как при этом высока опасность травматизации с одновременным проникновением инфекции в область повреждения. На пляже и при купании нужно надевать купальные тапочки. Также следует оберегать ноги от солнечных ожогов. Недопустимо ношение обуви на босую ногу из-за большой вероятности образования потертостей.

5. Необходимо отказаться от неудобной (узкой, натирающей, давящей) обуви и не носить туфли на высоком (более 5 см) каблуке. Высокий каблук способствует образованию зон повышенного давления на подошвенной поверхности. Нужна осторожность по отношению к новой обуви: надевать ее в первый раз не более чем на час, а также ни в коем случае не применять никаких методов разнашивания, например надевания на мокрый носок. Дополнительный риск создает обувь, которая открывает, а значит, не защищает пальцы и пятку. Сандалии или босоножки с ремешком, проходящим между пальцами, могут травмировать нежную кожу в этой области.

6. Если на ногах есть мозоли, нельзя пытаться избавиться от них с помощью мозольных жидкостей, мазей или пластырей, так как все они содержат вещества, разъедающие кожу. Мозоли, как правило, образуются в результате ношения плохо подобранной или некачественной обуви, давящей на стопу в определенных местах.

7. Следует обращать внимание на резинки носков. Если они слишком тугие и оставляют вдавления на коже голеней, это затрудняет кровообращение.

ПРОГНОЗ

При нейропатической форме синдрома диабетической стопы заживление достижимо более чем у 90% больных.

При нейроишемической и ишемической формах синдрома вероятность ампутации составляет около 50% в зависимости от исходного состояния пациента, наличия тяжести сопутствующей патологии, глубины язвенно-некротических изменений стопы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М., 2013. - 120 с.

2. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М., 2011. - 477 с.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

3. Удовиченко О.В., Бублик Е.В., Максимова Н.В., Пряхина К.Ю., Ермолаева О.С., Спруит П., Галстян Г.Р. Эффективность иммобилизирующих разгрузочных повязок Total Contact Cast: обзор зарубежных рандомизированных клинических исследований и собственные данные // Сахарный диабет. - 2010. - №2. - С. 50-55.

4. Bakker K., Apelqvist J., Schaper N.C. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011 // Diab. Metab. Res. Rev. - 2012. - Vol. 28 (Suppl. 1). -

P. 225-231.

5. Cavanagh P.R., Bus S.A. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing // Plast Reconstr Surg. - 2011 Jan. - Vol. 127. - Suppl. 1. - P. 248S-256S.

6. Edwards J., Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers // Cochrane Database Syst. Rev. - 2010. - CD003556.

7. Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B., Pile J.C., Peters E.J., Armstrong D.G., Deery H.G., Embil J.M., Joseph W.S., Karchmer A.W., Pinzur M.S., Senneville E. 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. - 2013 Jan-Feb. - Vol. 103 (1). - P. 2-7.

8. Morbach S., Furchert H., Gröblinghoff U., Hoffmeier H., Kersten K., Klauke G.T., Klemp U., Roden T., Icks A., Haastert B., Rümenapf G., Abbas Z. G., Bharara M., Armstrong D.G. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. // Diabetes Care. - 2012 Oct. - Vol. 35 (10). - P. 2021-2027. - Epub

2012 Jul.

9. Peters E.J., Lipsky B.A. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot // Med. Clin. North Am. - 2013 Sep. - Vol. 97 (5). - P. 911-946.

10. Schaper N.C., Andros G., Apelqvist J., Bakker K., Lammer J., Lepantalo M. et al. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011 // Diabetes Metab. Res. Rev. - 2012. - Vol. 28

(Suppl. 1). - P. 236-237.

11. Snyder R.J., Kirsner R.S., Warriner R.A. 3rd, Lavery L.A., Hanft J.R., Sheehan P. Consensus recommendations on advancing the standard of care for treating neuropathic foot ulcers in patients with diabetes // Ostomy Wound Manage. - 2010 Apr. - Vol. 56 (4 Suppl.). - P. S1-24.

12. Wukich D.K., Armstrong D.G., Attinger C.E., Boulton A.J., Burns P.R., Frykberg R.G.,

Hellman R., Kim P.J., Lipsky B.A., Pile J.C., Pinzur M.S., Siminerio L. Inpatient management of diabetic foot disorders: a clinical guide // Diabetes Care. - 2013 Sep. - Vol. 36 (9). - P. 2862-2871.

13. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) «Principles of best practice: Wound exudate and the role of dressings». A consensus document. - London: MEP Ltd,

2007.

ВЕДЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ В ПЕРИОД ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Старостина Е.Г.

Стрессовая гипергликемия - уровень глюкозы в венозной плазме натощак выше 6,1 ммоль/л или в случайной точке более 11 ммоль/л, который возникает на фоне тяжелого биологического стресса и исчезает после его прекращения.

Отрицательное влияние на прогноз и различия в тактике ведения больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), практически одинаковы при СД и стрессовой гипергликемии (здесь и далее - гипергликемия).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гипергликемию, хотя бы однократно, обнаруживают у 97,5% больных, находящихся в ОРИТ, у 70% больных сепсисом, примерно у 60% больных с инфарктом миокарда и 50% больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и 25% стационарных больных в целом. Больным СД чаще, чем лицам без него, требуются хирургические вмешательства, что обусловлено особенностями их сопутствующей патологии и степенью компенсации углеводного обмена. Так, из-за высокой частоты ИБС и тромбозов велик удельный вес таких больных

в кардио-, ангио- и флебохирургии, общей и гнойной хирургии, урологии, отоларингологии, торакальной хирургии и др.

Гипергликемия повышает летальность и риск типичных осложнений (сепсиса, тяжелых воспалительных процессов, полинейропатии реанимационных больных и полиорганной недостаточности, раневых инфекций и др.), длительность пребывания в ОРИТ и сроки госпитализации. Увеличение концентрации глюкозы на каждые 1,1 ммоль/л свыше 5,5 ммоль/л увеличивает риск летального исхода в ОРИТ на 30%. Периоперационная гипергликемия более 12 ммоль/л в сравнении с гликемией менее этого значения повышает:

- суммарную частоту послеоперационных инфекций в 2,7 раза;
- частоту значимых послеоперационных инфекций (сепсис, пневмония, раневые инфекции и др.) в 5,7 раза;
- риск развития острой почечной недостаточности;
- потребность в гемотрансфузиях;
- частоту инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий после кардиохирур-гических вмешательств;
- частоту реакции отторжения трансплантата после пересадки органов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Любая причина пребывания в ОРИТ (травма, кровотечение, ожоги, гипоксия, инфекции, включая сепсис, шок, операции и т.д.), как у больного СД, так и у лиц, ранее не страдавших им, вызывает резкое повышение концентраций контринсулярных гормонов и цитокинов и активацию симпатической нервной системы. Это ведет к периферической и печеночной инсулинорезистентности,

https://t.me/medicina_free

относительной инсулиновой недостаточности, уменьшению утилизации глюкозы периферическими тканями и усилению ее продукции печенью, протеолизу, липолизу с повышением уровня глюкозы, уровней свободных жирных кислот, лактата, нередко кетоновых тел и развитием ацидоза. Контринсулярная реакция на биологический стресс зависит от тяжести состояния, объема и хода оперативного вмешательства и обширности операционной травмы. Периоперационная метаболическая декомпенсация может усиливаться вследствие голодания и дегидратации. Общая анестезия вносит вклад в нарушение метаболизма, усиливая активность симпатической нервной системы, продукцию норадреналина, корти-зола и цитокинов.

Последствия гипергликемии

• Увеличение частоты нозокомиальных и раневых инфекций; ухудшение процессов репарации из-за подавления клеточных и гуморальных звеньев иммунитета, включая фагоцитоз, и усиление системного воспалительного ответа из-за избыточной продукции цитокинов и других медиаторов воспаления.

• Повышение риска инфаркта миокарда и смертности; частоты постинфарктной сердечной недостаточности; повторных инфарктов из-за нарушения ишемического прекондиционирования; уменьшение коллатерального кровотока; усиление апоптоза кардиомиоцитов; накопление лактата, что ухудшает сократительную функцию ишемизированного и неишемизированного миокарда. Кроме того, гипергликемия способствует повышению уровня катехо-ламинов, подъему АД, увеличению ЧСС и удлинению интервала Q-T.

• Усиление действия факторов тромбообразования. Повышается синтез тром-боксана и концентрация фибриногена в плазме крови; усиливается агрегация тромбоцитов, увеличивается активность фактора фон Виллебранда; усиливаются дисфункция эндотелия сосудов и окислительный стресс; нарушается эндотелийзависимая вазодилатация.

• Повышение риска ОНМК и смертности, расширение зоны инсульта, более длительное пребывание в стационаре и восстановительный период, более выраженная и стойкая инвалидизация независимо от возраста и степени тяжести ОНМК ишемического типа. Гипергликемия увеличивает зону обратимой ишемии и способствует ее трансформации в инфаркт. Летальность при ОНМК геморрагического типа не зависит от гликемии. Гипергликемия способствует нарушению гематоэнцефалического барьера, формированию отека мозга и геморрагической трансформации после тромболизиса. Кроме того, она неблагоприятно влияет на исходы ОНМК посредством тех же механизмов, что и при инфаркте миокарда (повышение концентрации медиаторов воспаления, перекисного окисления липидов, усиление эндотелиальной дисфункции, тромбообразования; подавление образования оксида азота и уменьшение кровотока).

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ БЛИЗКОГО К НОРМАЛЬНОМУ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ

ПЕРИОДЕ

Инсулинотерапия, направленная на поддержание гликемии в целевых диапазонах, уменьшает описанные выше следствия гипергликемии в ОРИТ, положительно влияя на:

• метаболизм и состояние питания (устранение гипергликемии, протеолиза и липолиза; снижение концентрации свободных жирных кислот, лактата и ацидоза; усиление поглощения глюкозы тканями и ее более эффективное энергетическое использование);

• миокард, эндотелий (уменьшение эндотелиальной дисфункции, вазодилата-ция);

• системное воспаление;

• систему гемостаза;

• механизмы иммунной защиты и репарации тканей.

Возможность улучшения клинических исходов в ОРИТ при снижении гликемии с помощью непрерывной внутривенной инфузии инсулина (НВИИ) показана при следующих клинических ситуациях, сопровождающихся гипергликемией,

в ОРИТ:

• ДКА и гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС);

• инфаркт миокарда или кардиогенный шок;

• послеоперационное ведение в кардиохирургии;

• пред-, интра- и послеоперационное ведение в общей хирургии;

• ожоговая болезнь;

• трансплантация органов и применение высоких доз стероидов; предположительно ОНМК;

• больные, находящиеся в ОРИТ в критическом состоянии, включая полностью неспособных к пероральному питанию.

В сравнении с традиционным контролем гликемии (10-12 ммоль/л), интенсивная ее коррекция (4,4-6,6 ммоль/л) снижает летальность в ОРИТ с 8,0 до 4,6%, среди больных, находящихся в ОРИТ более 5 дней, - с 20,2 до 10,6%, после кардиохирургических операций - с 5,1 до 2,1%, после других операций - с 13,1 до 8,7%. При этом удельный вес сепсиса и полиорганной недостаточности в структуре летальности уменьшается с 33 до 8% (все различия статистически значимы). Кроме того, нормализация гликемии у пациентов, находящихся в ОРИТ, уменьшает суммарную частоту инфекций на 46%, почечной недостаточности - на 41%, «нейропатии реанимационных больных» - на 44%, длительности механической вентиляции более 14 дней - на 37%, длительности пребывания в ОРИТ - на 27%. У постинфарктных больных, имеющих СД, снижение гликемии с помощью НВИИ с первых суток заболевания в сравнении со стандартной сахаросни-жающей терапией достоверно снижает относительный риск годичной смертности на 28%, абсолютный риск - на 11%. Эти мероприятия дополнительно сохраняют жизнь каждого девятого пациента. Строгий контроль гликемии с помощью НВИИ у больных с черепно-мозговой травмой уменьшает внутричерепное давление, позволяет поддержать церебральную перфузию на восьмикратно меньшей дозе вазопрессоров, снижает частоту развития судорожного синдрома и улучшает отдаленные функциональные результаты.

ЦЕЛЕВОЙ ДИАПАЗОН ГЛИКЕМИИ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Вне зависимости от наличия СД в анамнезе и причины пребывания больного в ОРИТ для улучшения клинических исходов нужно поддерживать концентрацию глюкозы в диапазоне 7,8-10 ммоль/л. Уотдельных пациентов ОРИТ хирургического профиля может быть целесообразным выбор более низкого целевого диа-пазонау крайне тяжелых, по мнению ряда авторов, - 4,4-6,1 ммоль/л; гипогликемии и гипергликемии выше 10 ммоль/л при этом следует максимально избегать. При ОНМК рекомендован целевой диапазон 7,8-10,2 ммоль/л.

В периоперационном периоде необходимо поддерживать уровень глюкозы от 6 до 10, а по мнению ряда авторов - до 11 ммоль/л. Поддержание более строгого контроля гликемии (4-7 ммоль/л) не снижает смертность и количество осложнений. У больных СД, находящихся в обычных отделениях стационара (не ОРИТ), целевым диапазоном гликемии является < 7,8 ммоль/л перед приемами пищи и не выше 10 ммоль/л в случайной точке. Для больных в стабильном состоянии, ранее очень хорошо компенсированных, целевой диапазон гликемии может быть ниже. У пациентов старческого возраста или страдающих тяжелыми сопутствующими заболеваниями целевой диапазон гликемии может быть несколько выше.

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

И В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

НВИИ - единственное средство хорошего контроля гликемии у больных, находящихся в ОРИТ. Подкожное введение инсулина в условиях нарушения микроциркуляции при артериальной гипотонии, введении вазопрессоров, отеках или тучности не обеспечивает адекватного управления гликемией. Пероральные сахароснижающие препараты имеют свойства, ограничивающие их применение у больных, находящихся в ОРИТ, и не позволяют управлять гликемией на фоне ее резких колебаний.

МЕТОДИКА НЕПРЕРЫВНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ ИНСУЛИНА

Готовят раствор ИКД со стандартной концентрацией 100 единиц в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида (приготовление смеси см. в разделе «Диабетический кетоацидоз»). НВИИ проводят с помощью отдельного инфузомата. Ее начинают у хирургических больных, ранее получавших сахароснижающую терапию, при гликемии более 6,7 ммоль/л; у всех остальных больных с уже известным СД - при гликемии более 3,9 ммоль/л. Если гипергликемия выявлена в ОРИТ впервые, то инсулинотерапию начинают при гликемии не выше 10 ммоль/л.

Средняя начальная скорость НВИИ зависит от:

- **исходной гликемии:** около 0,5-1 ЕД/ч у хорошо компенсированных и 2-3 ЕД/ч у плохо компенсированных взрослых больных с СД без избыточной массы тела (у детей соответственно 0,3-0,4 или 0,5-1 ЕД/ч);

- **массы тела:** возможная начальная скорость 0,02 ЕД/кг массы тела в час. Более низкая начальная скорость НВИИ (менее 0,5 ЕД/ч) возможна при дефиците массы тела, почечной, печеночной или ХНН.

Более высокую начальную скорость НВИИ (более 2 ЕД/ч) применяют при очень высокой гликемии, высокой потребности в инсулине до поступления в ОРИТ, при наличии состояний, связанных с инсулинорезистентностью (ожирение, инфекции, хроническая терапия стероидами и др.). Максимальный биологический эффект инсулина наблюдают при скорости введения не более 10 ЕД/ч; описаны случаи, когда для достижения нормогликемии у больных ОРИТ требовалась НВИИ со скоростью до 50 ЕД/ч.

В отсутствие инфузомата ИКД вводят внутривенно капельно (способ приготовления раствора см. «Диабетический кетоацидоз»), при этом у больного, находящегося в ОРИТ, гораздо труднее поддерживать гликемию близкой к норме, чем с помощью инфузомата, что связано с невозможностью точной оценки и коррекции скорости введения.

Определение гликемии проводят 1 раз в час до тех пор, пока она не будет удерживаться в целевом диапазоне в течение как минимум 4 ч. Затем исследование выполняют каждые 2 ч в течение 4 ч, если уровень глюкозы стабилен, то его определяют 1 раз каждые 4 ч. У пациентов в критическом состоянии определение концентрации глюкозы проводят 1 раз в час даже при стабильно хорошей гликемии. Ряд факторов у больных, находящихся в ОРИТ, влияет на точность определения глюкозы в капиллярной крови. Более надежно определение ее в артериальной или венозной крови, а также необходимо регулярно сверять результаты, полученные с помощью глюкометра, с лабораторными. Источники аналитических ошибок:

- низкий и высокий гематокрит (соответственно, ложное завышение и занижение величины гликемии);

- шок, дегидратация и гипоксия (ложное занижение или завышение, в зависимости от глюкометра);

- гипербилирубинемия и резко выраженная дислипидемия (ложное завышение);

- ЛС (аскорбиновая кислота, допамин, маннитол, салицилаты), передозировка парацетамола (ложное занижение или завышение, в зависимости от глюко-метра).

Одновременно с НВИИ необходимо проводить медленную инфузию 5-10% раствора декстрозы (глюкозы•). Средняя скорость ее введения, необходимая для профилактики гипогликемии, предотвращения голодного кетоза и протеолиза, около 5 г в час (например, 100 мл 5% раствора или 50 мл 10% раствора); для парентерального питания - см. далее. Если исходная гликемия у пациента превышает 14-15 ммоль/л, декстрозу (глюкозу•) не вводят, но все необходимое должно быть наготове. Инсулин и декстрозу (глюкозу•) вводят раздельно (через разные инфузионные системы), так как для достижения целевых показателей гликемии требуется частая коррекция скорости инфузии двух растворов по отдельности.

Гипогликемия: отсутствие частого контроля гликемии и коррекции дозы инсулина у больных, находящихся в ОРИТ, может быть сопряжено с риском гипогликемии, особенно у пациентов старше 75 лет, у больных СД с печеночной, сердечной и почечной недостаточностью, сепсисом, злокачественными опухолями, недостаточностью питания. Факторы риска гипогликемии в ОРИТ и в периоперационном периоде: снижение распознавания гипогликемии больным, рвота, недостаточное поступление углеводов в организм (как пероральное, так и парентеральное), внезапная отмена или снижение дозы кортикостероидов, выбор слишком низкого целевого диапазона гликемии. Гипогликемия на фоне НВИИ чаще очень кратковременная, что связано с отсутствием депо инсулина в подкожной жировой клетчатке и с коротким периодом полувыведения внутривенно введенного ИКД.

При гипогликемии (менее 3,3 ммоль/л): остановить НВИИ и в/в ввести 30 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы•) (если пациент в сознании) или 60 мл (если пациент без сознания). Определять гликемию каждые 20 мин, при уровне менее чем 3,3 ммоль/л вводить по 30 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы•). Возобновить НВИИ с меньшей скоростью после повышения гликемии до 3,9 ммоль/л и выше (повторить определение дважды).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

При НВИИ и глюкозы обязателен тщательный контроль уровня K^+ плазмы. При нормальной функции почек и нормальном уровне K^+ плазмы вводят по 10-20 мЭкв калия (18-20 мл 4% раствора калия хлорида) на каждый литр 5% раствора декстрозы (глюкозы•) (при гипокалиемии - больше).

Если вместо раздельной инфузии инсулина и декстрозы (глюкозы•) используют глюкозо-инсулино-калиевую смесь, то ее готовят так: к 500 мл 10% декстрозы (глюкозы•) добавляют 15 ЕД ИКД и 0,7-0,8 г калия хлорида (18-20 мл 4%). При гликемии более 11 ммоль/л необходимо заменить инфузионный раствор на другой, с более высокой концентрацией инсулина [20 ЕД ИКД в 500 мл 10% декстрозы (глюкозы•)]; при гликемии менее 6 ммоль/л готовят новую смесь с содержанием 10 ЕД ИКД в 500 мл 10% декстрозы (глюкозы•). Приготовление разнородных смесей трудоемко. Введение глюкозо-инсулино-калиевой смеси подходит больным с не очень высокой гликемией. Эта процедура не позволяет раздельно корректировать скорость введения инсулина и скорость введения декстрозы (глюкозы•), а также эффективно и безопасно управлять гликемией. Поэтому в ОРИТ целесообразно отказаться от применения готовой глюкозо-инсулино-калиевой смеси.

Для повышения эффективности, безопасности и экономичности НВИИ в ОРИТ необходимо определять гликемию у постели больного (частоту см. выше). Безотлагательно корректировать скорость инфузии инсулина и декстрозы (глюкозы•) строго по протоколу (алгоритму, табл. 10.43), предпочтительно обученной медицинской сестрой. Стандартизация протокола НВИИ и глюкозы в сравнении с введением инсулина «на усмотрение врача» позволяет быстрее достичь целевых цифр гликемии и длительно удерживать их при очень низкой частоте тяжелых гипогликемий (менее 1,4%).

Таблица 10.43. Пример протокола непрерывной внутривенной инфузии инсулина

Алгоритм 1		**Алгоритм 2**		**Алгоритм 3**		**Алгоритм 4**	
гликемия	**ЕД/ч**	**гликемия**	**ЕД/ч**	**гликемия**	**ЕД/ч**	**гликемия**	**ЕД/ч**
Менее 3,3 (гипогликемия), проводимые мероприятия см. в тексте							
Менее 3,9	Не вводить	Менее 3,9	Не вводить	Менее 3,9	Не вводить	Менее 3,9	Не вводить
3,9-6,1	0,2	3,9-6,1	0,5	3,9-6,1	1	3,9-6,1	1,5
6,2-6,6	0,5	6,2-6,6	1	6,2-6,6	2	6,2-6,6	3
6,7-8,3	1	6,7-8,3	1,5	6,7-8,3	3	6,7-8,3	5
8,4-9,9	1,5	8,4-9,9	2	>8,4-9,9	4	8,4-9,9	7
10-11,6	2	10-11,6	3	10-1,6	5	10-11,6	9
11,7-13,3	2	11,7-13,3	4	11,7-13,3	6	11,7-13,3	12
13,4-14,9	3	13,4-14,9	5	13,4-14,9	8	>13,4-14,9	16
15-16,6	3	15-16,6	6	15-16,6	10	15-16,6	20
16,7-18,3	4	16,7-18,3	7	16,7-18,3	12	16,7-18,3	24
18,4-19,9	4	18,4-19,9	8	18,4-19,9	14	Более 18,4	28
Более 20	6	Более 20	12	Более 20	16		

- **Алгоритм 1:** начальный для большинства больных.

- **Алгоритм 2:** если на алгоритме 1 не достигнут контроль; при аортокоро-нарном шунтировании, пересадке солидных органов или β-клеток, на фоне терапии глюкокортикоидами и у больных СД, ранее получавших более 80 ЕД инсулина в сутки.

- **Алгоритм 3:** используют в случае безуспешности предыдущего этапа. Не применять этот алгоритм в качестве начального без консультации эндокринолога.

- **Алгоритм 4:** применять при неэффективности алгоритма 3. Никогда не использовать в качестве начального этапа.

Переход на более высокий алгоритм производят, если гликемия не попадает в целевой диапазон и не снижается хотя бы на 3,3 ммоль/л в час. Переход на более низкий: если гликемия менее 3,9 ммоль/л 2 раза подряд. Если при использовании вышеуказанных алгоритмов целевые цифры гликемии достигнуты не были, необходима консультация эндокринолога.

ПОЛНОЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Полное парентеральное питание больного СД и питание через желудочный зонд принципиально не отличаются от питания здорового пациента. Средняя суточная потребность таких больных в углеводах составляет 200 г, в ОРИТ - до 300 г/сут. Их вводят в виде растворов декстрозы (глюкозы•) различной концентрации (растворы фруктозы не показаны) и легко компенсируют увеличением скорости НВИИ. Полное парентеральное питание у больных, находящихся в ОРИТ, ведет к более выраженному повышению гликемии, чем энтеральное питание с применением медленно всасывающихся углеводов. Вероятность гипергликемии на фоне полного парентерального питания увеличивается с возрастом, тяжестью состояния пациента и зависит от скорости инфузии декстрозы (глюкозы•). При нем потребность в инсулине может быть довольно высокой (в среднем, 100 ± 8 ЕД/сут). В связи с этим полное парентеральное питание проводят на фоне НВИИ по описанным выше правилам. Если используют растворы декстрозы (глюкозы•) с концентрацией более 5%, то на каждые 10 г декстрозы (глюкозы•) дополнительно вводят 1 ЕД ИКД. В послеоперационном периоде НВИИ продолжают до начала самостоятельного приема пищи и перевода на подкожную инсулинотерапию. Ее прекращают утром, через 1-2 ч после первой подкожной инъекции инсулина перед завтраком.

ОПЕРАЦИОННЫЙ РИСК И ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИИ

Больные СД входят в группу высокого хирургического и анестезиологического риска, но при соблюдении определенной тактики ведения сам по себе СД не повышает послеоперационную летальность и никогда как таковой не должен служить противопоказанием к операции. Для снижения риска необходимо (до операции) тщательно оценить степень компенсации СД, наличие его осложнений и частых сопутствующих заболеваний, которые повышают риск в анестезиологической и хирургической практике.

Параметры оценки

- Степень компенсации СД (гликемия, ацетонурия; перед плановыми операциями, по возможности, HbA_{1c}; глюкозурию определять не нужно).

- Степень гидратации (АД, диурез, ортостатическая гипотония); кислотно-основное состояние (как минимум, pH и концентрация бикарбоната плазмы) и электролиты (K^+, Na^+), особенно у декомпенсированных больных СД.

https://t.me/medicina_free

• Состояние сердечно-сосудистой системы, особенно перед операциями средней тяжести и тяжелыми:

◊ необходимо выполнить ЭКГ и измерить АД;

◊ оценить риск возникновения инфаркта миокарда как важной причины послеоперационной летальности (при СД нередка безболевая ишемия миокарда, поэтому перед плановыми операциями, при высокой вероятности ИБС, целесообразно проведение нагрузочных тестов и холтеровского мониторирования);

◊ диагностировать наличие диабетической кардиомиопатии (увеличивается риск сердечной недостаточности, особенно при перегрузке жидкостью, в том числе у молодых больных с СД, не страдающих ИБС).

• Вегетативная диабетическая нейропатия (у больных с продолжительностью СД более 10 лет), в частности:

◊ диабетический гастропарез и атоническая форма энтеропатии (замедление эвакуации и моторики повышает риск аспирации, послеоперационной тошноты и рвоты, паралитического илеуса);

◊ нейропатия сердечно-сосудистой системы (риск периоперационной артериальной гипотонии; необходимо проведение ортостатических проб);

◊ нейропатия мочевыводящих путей (риск послеоперационной атонии мочевого пузыря).

• Функция почек (креатинин сыворотки крови, протеинурия, СКФ по формуле Кокрофта-Голта).

• Глазное дно (вероятность новых кровоизлияний при препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии).

• Риск тромбоэмболических осложнений (возрастает у декомпенсированных больных с СД; у больных с СД старше 60 лет, имеющих ожирение, тяжелую инфекцию и до операции малоподвижных в течение более 3 сут, в частности, с синдромом диабетической стопы).

Выбор метода анестезии. По возможности предпочтительна регионарная (эпидуральная, спинальная) анестезия, поскольку она сопровождается менее выраженными метаболическими и нейровегетативными изменениями. При диабетической вегетативной нейропатии высокая эпидуральная и высокая спинальная анестезия противопоказаны.

ПОДГОТОВКА БОЛЬНОГО С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ К ОПЕРАЦИИ

Экстренные вмешательства: многие больные находятся к этому моменту в стадии декомпенсации, вплоть до кетоацидоза. Операцию следует по возможности отложить, чтобы с помощью НВИИ и жидкости провести максимально возможную предоперационную коррекцию гипергликемии, степени гидратации, уровня калия и pH (по тем же принципам, что и лечение ДКА).

Плановые вмешательства. Предоперационная подготовка зависит от гликемии и объема предстоящей операции.

• Малые хирургические вмешательства (местное обезболивание, амбулаторные) не требуют специальной подготовки (изменения питания) и каких-либо принципиальных изменений сахароснижающей терапии.

• Средние и большие хирургические вмешательства (в условиях стационара, требующие изменения питания, регионарной анестезии или наркоза) требуют отмены пероральных сахароснижающих средств (метформина за 48 ч до операции из-за риска лактат-ацидоза; ПСМ длительного действия за 24 ч до операции, короткого действия и глинидов за 12 ч или утром в день операции; тиазолидиндионы за 48 ч) и достижения оптимальной компенсации обмена веществ до операции, для чего, как правило, назначают инсулин. Обойтись без перевода на инсулин удается лишь у больных с СД 2-го типа, у которых ранее, на фоне только диеты или небольших доз пероральных сахароснижающих средств, гликемия натощак и в течение дня была меньше 7 ммоль/л и HbA_{1c} менее 6,5%. Дополнительные факторы в пользу предоперационного перевода на инсулин: ◊ длительность СД более 10 лет;

◊ перенесенная панкреатэктомия или тяжелое структурное поражение поджелудочной железы;

◊ выраженные колебания гликемии, ДКА в анамнезе;

◊ в сомнительных случаях вопрос решают в пользу назначения инсулина. Если больной в предоперационном периоде был компенсирован, то перед ужином и на ночь накануне операции ему вводят обычную дозу инсулина (или обычную дозу ПСМ, остальные пероральные сахароснижающие средства отменяются). Если ужинать нельзя, то ИКД вечером не делают, оставляя лишь инсулин продленного действия на ночь. Если ранее пациент получал вечером только инсулин продленного действия, его дозу уменьшают на 20-50%; дозу ПСМ уменьшают вдвое. Наконец, если уровень гликемии вечером накануне операции более 7 ммоль/л, то даже при пропуске ужина следует ввести ИКД (возможно, в меньшей дозе), а дозу инсулина продленного действия почти не снижают.

УПРАВЛЕНИЕ ГЛИКЕМИЕЙ В ДЕНЬ ОПЕРАЦИИ

Плановые оперативные вмешательства при СД проводят с утра. Основа оптимального ведения больного - частое экспресс-определение концентрации глюкозы (1 раз в час, при стабильно хороших показателях 1 раз в 2 ч) и соответствующая немедленная коррекция терапии. Способы периоперационного управления гликемией зависят:

• от объема хирургического вмешательства;

• от степени инсулиновой недостаточности у конкретного пациента, которую можно косвенно оценить по предшествующей компенсации СД и по сахаро-снижающей терапии, которую пациент получал до операции.

В табл. 10.44 приведен ориентировочный алгоритм при плановых вмешательствах у больных с исходно хорошо компенсированным СД.

Утром в день операции вначале проводят экспресс-анализ гликемии. Если она превышает 10 ммоль/л, можно ввести небольшую коррекционную (2-3 ЕД) дозу ИКД. Затем при вмешательствах среднего объема возможны два варианта инсу-линотерапии: подкожно и внутривенно (в последнее время все чаще применяют НВИИ); при вмешательствах большого объема - только НВИИ. Правила раздельной НВИИ и глюкозы см. выше.

Периоперационная подкожная инсулинотерапия: только у очень хорошо компенсированных пациентов при малых и средних операциях небольшой продолжительности. Утром в день операции вводят половину обычной дозы инсулина продленного

https://t.me/medicina_free

действия. В настоящее время от инъекционной инсулинотерапии во время операции отходят (непредсказуемость всасывания инсулина из подкожной клетчатки в периоперационном периоде). В послеоперационном периоде рекомендуется интенсифицированная инсулинотерапия с применением инсулина (ультра) короткого действия и базального инсулина, но не «дробная» инсулиноте-рапия (только препаратом короткого действия, без базального).

Выбор раствора декстрозы (глюкозы•) зависит от предполагаемой длительности введения и клинических особенностей больного. При относительно непродолжительных операциях в час вводят по 100-125 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы•). При более длительных вмешательствах, во избежание перегрузки жидкостью, используют 50 мл 10% раствора декстрозы (глюкозы•) в час. Если перегрузка жидкостью нежелательна для пациента, используют 20% или 40-50% раствор декстрозы (глюкозы•) в меньших объемах, а для поддержки гемодинамики и возмещения кровопотери используют растворы, не содержащие глюкозу.

Таблица 10.44. Алгоритм при плановых вмешательствах у исходно хорошо компенсированных больных сахарным диабетом

Терапия до операции	**Терапия в периоперационном периоде**
Легкие операции (например, имплантация электрокардиостимулятора, инвазивные диагностические процедуры)	
Только диета	Частое определение гликемии
Пероральные сахароснижаю-щие средства	Отмена пероральных сахароснижающих средств перед операцией. Частое определение концентрации глюкозы. Возобновление приема пероральных сахароснижающих средств перед первым приемом пищи
Инсулин	Оперировать рано утром. До операции не завтракать, ввести 50% обычной утренней дозы инсулина продленного действия. До и во время операции провести инфузию 5% раствора декстрозы (глюкозы•), определять концентрацию глюкозы ежечасно. Перед первым после операции приемом пищи измерить гликемию и ввести обычную дозу инсулина (с коррекцией в зависимости от ее уровня и питания)
Операции средней тяжести (типа протезирования тазобедренного сустава, ампутации небольшого объема)	
Только диета	Внутривенно инфузия 5% раствора декстрозы (глюкозы•) вплоть до первого приема пищи, частое определение гликемии
Пероральные сахароснижаю-щие средства	Отмена пероральных сахароснижающих средств перед операцией. До операции не завтракать. Внутривенно инфузия 5% раствора декстрозы (глюкозы•), вплоть до первого приема пищи, определять гликемию ежечасно. Инсулин иметь наготове. Возобновить прием пероральных сахароснижающих средств перед первым употреблением пищи
Инсулин	Оперировать рано утром. До операции не завтракать. Вариант 1. Перед операцией ввести 50% (при СД 2-го типа) или 80-100% (при СД 1-го типа) обычной утренней дозы инсулина продленного действия. До и во время операции необходимо проводить инфузию 5-10% раствора декстрозы (глюкозы•); определение гликемии ежечасно. Вариант 2. НВИИ и глюкозы; правила см. в тексте. Перед первым после операции приемом пищи измерить гликемию и ввести обычную дозу инсулина (с коррекцией в зависимости от гликемии и питания)
Тяжелые операции с последующим парентеральным питанием на протяжении нескольких дней (типа резекции кишки)	
Только диета	Адекватное парентеральное питание. Частое определение гликемии, инсулин иметь наготове
Пероральные сахароснижаю-щие средства	Отмена пероральных сахароснижающих средств и перевод на инсулин заранее, до операции*. Оперировать рано утром. До операции не завтракать. Во время операции и после нее, в течение периода парентерального питания применять НВИИ и глюкозы; правила см. в тексте. Перед первым после операции приемом пищи измерить гликемию и ввести обычную дозу инсулина (с коррекцией в зависимости от концентрации глюкозы и питания)
Инсулин	Вечером накануне операции 50% (при СД 2-го типа) или 80-100% (при СД 1-го типа) обычной вечерней дозы инсулина продленного действия. Оперировать рано утром. До операции не завтракать. Во время операции и после нее, в течение периода парентерального питания использовать НВИИ и глюкозы; правила см. в тексте. Перед первым после операции приемом пищи измерить гликемию и ввести обычную дозу инсулина (с коррекцией в зависимости от гликемии и питания)

* Пациенты с уровнем гликированного гемоглобина менее 6,5% или гликемией в течение суток не более 7 ммоль/л.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ НЕКОТОРЫХ ВИДАХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Операции на «открытом сердце»: очень высокая интраоперационная потребность в инсулине в связи с применением растворов, содержащих глюкозу, и усилением инсулинорезистентности вследствие гипотермии. На каждый грамм глюкозы требуется в среднем втрое большая доза инсулина, чем при обычных операциях.

Кесарево сечение: особо частый контроль гликемии и экстренная коррекция скорости инфузии инсулина. Вначале скорость НВИИ высокая, что связано с выраженной инсулинорезистентностью в конце беременности, применением некоторых токолитиков, иногда кортикостероидов. После отделения плаценты потребность в инсулине резко падает, что требует быстрого снижения скорости НВИИ для предотвращения гипогликемии.

Малоинвазивные (лапароскопические) операции: метаболические нарушения и инсулинорезистентность выражены так же, как при использовании традиционных хирургических методик, поэтому принципы периоперационного ведения больных одинаковые.

Другие мероприятия в периоперационном периоде направлены на уменьшение периоперационного стресса. Они включают:

• адекватную премедикацию, анестезию и послеоперационное обезболивание;

• предпочтительное применение эпидуральной анестезии (по возможности);

• предоперационную инфузию декстрозы (глюкозы•) (с инсулином) вместо традиционного ночного голодания;

• особо тщательная профилактика тошноты и рвоты. Прокинетики (метокло-прамид) показаны пациентам с высоким риском аспирации (диабетический гастропарез) и при декомпенсации СД;

https://t.me/medicina_free

• при вегетативной нейропатии мочевого пузыря необходим тщательный контроль за его регулярным опорожнением для профилактики восходящей инфекции;

• у декомпенсированных больных СД необходимо особое внимание обратить на немедикаментозную и медикаментозную профилактику венозных тромбо-эмболических осложнений;

• глюкокортикоиды у больных, находящихся в ОРИТ, следует назначать по строгим показаниям и только в небольших, физиологически стрессовых, дозах (не более 200-300 мг гидрокортизона в сутки). Например, лаборатор-но верифицированная НН или пациенты с тяжелым сепсисом/септическим шоком и артериальной гипотонией, не отвечающие на стандартную инфузи-онную терапию и вазопрессоры;

• гипергликемию, возникшую в условиях ОРИТ в ответ на введение стероидов, корректируют с помощью НВИИ;

• в хирургическом отделении необходимо обеспечить своевременную раздачу питания больным с СД, включая промежуточные приемы пищи и возможность экспресс-анализа гликемии в отделении. Необходимо оперативно корректировать инсулинотерапию в зависимости от изменяющейся потребности;

• обученным больным с СД, если позволяет общее состояние, в стационаре следует разрешить самостоятельно контролировать гликемию и адаптировать дозу инсулина, записывая все показатели и изменения в дневнике диабета;

• больных с СД 2-го типа, которые ранее были компенсированы на диете или с помощью пероральных сахароснижающих средств, переводят с инсу-линотерапии обратно на них только при наличии уверенности в отсутствии местных и системных гнойно-воспалительных осложнений и в хорошем заживлении раны (оптимально не ранее, чем будут сняты швы). Отмену инсулина и назначение других сахароснижающих средств проводят до выпи-

ски из стационара, а при необходимости - с переводом пациента в терапевтическое или эндокринологическое отделение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Потемкин В.В., Старостина Е, Г. Неотложная эндокринология. Руководство для врачей. - М., Медицинское информационное агентство, 2008. - 400 с.

2. Adams H.P., Del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke (Guideline from the American Heart Association / American Stroke Association etc.) // Stroke. - 2007. - Vol. 38. - P. 1655-1692.

3. Berger M., Rave K. Die perioperative Betreuung des Diabetikers // Berger M. Diabetes Mellitus. 2 Aufl. Urban & Fisher, Muenchen-Jena, 2000. - P. 683-687.

4. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery // Cochrane Database Syst. Rev. - 2012 Sep 12. - Vol. 9:CD007315.

5. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 1610-1619.

6. Duncan AE. Hyperglycemia and perioperative glucose management // Curr. Pharm. Des.

2012. - Vol. 18 (38). - P. 6195-6203.

7. Gearhart M.M., Parbhoo S.K. Hyperglycemia in the critically ill patient // AACN Clin

Issues. - 2006. - Vol. 17 (1). - P. 50-55.

8. Gill G.V. Surgery in patients with diabetes mellitus // Textbook of Diabetes, ed. Pickup J.C., Williams G. - Blackwell Science Ltd., 2003. - P. 41.1-41.9.

9. Marik P.E., Zaloga G.P. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review

// Crit. Care Med. - 2001. - Vol. 29. - P. 2264-2270.

10. Moghissi ES1, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE;American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control // Diabetes Care. - 2009. - Vol. 32 (6). - P. 1119-1131.

11. Raghavan M., Marik P.E. Stress hyperglycemia and adrenal insufficiency in the

critically ill // Sem. Resp. Crit. Care Med. - 2006. - Vol. 27 (3). - P. 274-285.

12. Umpierrez G.E., Smiley D., Jacobs S., Peng L., Temponi A., Mulligan P., Umpierrez D., Newton C., Olson D., Rizzo M. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT

2 surgery) // Diabetes Care. - 2011. - Vol. 34 (2). - P. 256-261.

13. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al. Intensive insulin therapy in the

critically ill patients // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 1359-1367.

ГИПОГЛИКЕМИЯ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА

Глинкина И.В.

Гипогликемия (биохимическое определение) - снижение концентрации глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клиническими проявлениями (см. ниже) или менее 2,2 ммоль/л независимо от симптоматики. Если гипогликемия сопровождается потерей сознания, то такое состояние называют гипогликемической комой.

КОД ПО МКБ-10

• E10.0 Инсулинзависимый сахарный диабет с комой.

https://t.me/medicina_free

• E11.0 Инсулиннезависимый сахарный диабет с комой.

ЭТИОЛОГИЯ

Основная причина гипогликемии - избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов экзогенно (с пищей) или эндогенно (в результате продукции печенью) и/или при ускорении их утилизации (при повышенной мышечной работе).

Причины развития гипогликемии следующие.

• Связанные с сахароснижающей терапией:

◊ передозировка инсулина, ПСМ, глинидов:

- ошибка врача (низкий целевой уровень гликемии, высокие дозы препаратов);

- ошибка пациента (неправильный набор дозы инсулина или дополнительный прием препаратов, самостоятельное увеличение дозы инсулина или препаратов);

- неисправность шприц-ручки, использование шприца, предназначенного для введения инсулина с более низкой концентрацией;

- неисправность глюкометра (завышенные цифры при измерении концентрации глюкозы в крови);

- намеренная передозировка с суицидальными или манипулятивными целями;

◊ изменение фармакокинетики инсулина, ПСМ, глинидов:

- замедленное выведение (почечная или печеночная недостаточность, наличие антител к инсулину); - неправильная техника введения инсулина (изменение глубины или неправильный выбор места инъекции, массаж места инъекции, воздействие высокой температуры); - смена препарата;

- лекарственные взаимодействия (β-адреноблокаторы, салицилаты, ингибиторы моноаминоксидазы и некоторые другие потенцируют действие пероральных сахароснижающих препаратов); ◊ повышение чувствительности к инсулину:

- длительная физическая нагрузка;

- ранний послеродовый период;

- надпочечниковая и гипофизарная недостаточность.

• Связанные с питанием:

◊ пропуск приема пищи или недостаточное количество углеводов (ХЕ) в рационе;

◊ кратковременные незапланированные физические нагрузки без приема

углеводов до и после нагрузки; ◊ прием алкоголя;

◊ ограничение питания или голодание для снижения массы тела (без уменьшения дозы сахароснижающих препаратов); ◊ замедленная эвакуация пищи из желудка (при автономной нейропатии); ◊ рвота;

◊ синдром мальабсорбции.

• Беременность (I триместр) и кормление грудью.

ПАТОГЕНЕЗ

В физиологических условиях глюкоза - единственный энергетический субстрат для клеток ЦНС. У здорового человека с помощью электрофизиологических методов регистрируют первые признаки реакции головного мозга на снижение гликемии с 4,9 до 3,8 ммоль/л. Поскольку глюкоза - основной субстрат метаболизма для ЦНС, в процессе эволюции выработаны механизмы, направленные

на поддержание ее баланса: гликогенолиз и глюконеогенез, торможение утилизации инсулинзависимыми тканями. Эти процессы активируются контринсулярны-ми гормонами (глюкагон, катехоламины, кортизол, гормон роста), секреция которых увеличивается при содержании глюкозы в плазме крови около 3,8 ммоль/л. Стимуляция вегетативной нервной системы в ответ на снижение концентрации глюкозы в плазме крови до 3,3 ммоль/л проявляется так называемыми вегетативными симптомами (см. ниже). При падении уровня гликемии до 2,7 ммоль/л отмечают симптомы дефицита поступления глюкозы в головной мозг (нейро-гликопенические симптомы). При резком развитии гипогликемии вегетативные и нейрогликопенические симптомы возникают одновременно.

У пациентов с непродолжительным течением СД система контррегуляции функционирует так же, как у здоровых людей. При длительном течении заболевания возможна ее дисфункция: сначала снижение секреции глюкагона, а затем адреналина. Эти регуляторные сдвиги повышают риск развития тяжелой гипогликемии. Больные СД не должны ожидать самопроизвольного прекращения гипогликемии, а всегда самостоятельно принимать активные меры для ее купирования.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления гипогликемии включают:

• вегетативные симптомы (связаны с компенсаторной активацией вегетативной нервной системы): адренергические - сердцебиение, тремор, бледность, нервозность и тревожность, ночные кошмары, холинергические - повышенное потоотделение, чувство голода, парестезии;

• нейрогликопенические симптомы (обусловлены снижением поступления в ЦНС основного энергетического субстрата - глюкозы): слабость, повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания, головокружение, зрительные и речевые нарушения, изменение поведения, судороги, нарушение сознания.

Симптомы гипогликемии неспецифичны, и порог их возникновения может сильно варьировать. У пациентов с длительным анамнезом декомпенсированного СД или страхом гипогликемий клиническая симптоматика может развиваться при уровне гликемии 5-7 ммоль/л (ложная гипогликемия, не требующая вмешательства), в то время как пациенты с автономной нейропатией могут не распознавать истинную гипогликемию (снижение уровня глюкозы в крови <2 ммоль/л).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В исследовании *Diabetes Control and Complications Trial* распространенность тяжелой гипогликемии в группе пациентов с СД 1-го типа, получавших интенсифицированную инсулинотерапию, составила 65%. В Британском проспективном исследовании диабета *(United Kingdom Prospective Diabetes Study)* в течение 6 лет у пациентов с СД 2-го типа и уровнем HbA_{1c} 7,0%, получавших терапию ПСМ, распространенность всех случаев гипогликемии составила 45%, среди них случаев тяжелой гипогликемии - 3,3%, а при инсулинотерапии - 76% и 11,2% соответственно. Гипогликемическая кома - причина смерти 3-4% больных СД.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика гипогликемии у пациентов с СД при терапии таблетированными сахароснижающими препаратами (ПСМ, глинидами) или инсулином заключается в обучении пациентов самостоятельно изменять дозу инсулина и/или количество потребляемых углеводов при изменении режима физической активности, приеме алкоголя и при других состояниях, провоцирующих снижение уровня глюкозы в плазме крови.

При назначении сахароснижающей терапии желательно, чтобы пациент испытал и самостоятельно купировал первый эпизод легкой гипогликемии в присутствии врачей. Мероприятия по купированию гипогликемии у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, следует начинать при уровне глюкозы плазмы <3,9 ммоль/л.

Для профилактики тяжелой гипогликемии пациенту следует постоянно иметь при себе легкоусвояемые углеводы для купирования легкой гипогликемии. Задача врача заключается в обучении пациента распознавать и правильно купировать легкую гипогликемию, чтобы избежать ее перехода в тяжелую. Одним из критериев оценки эффективности обучения является демонстрация пациентами наличия у них легкоусвояемых углеводов в карманах, сумке в ответ на просьбу врача.

КЛАССИФИКАЦИЯ

• Легкая гипогликемия: пациент способен самостоятельно купировать гипогликемию приемом углеводов независимо от выраженности симптомов; помощь другого лица не требуется.

• Тяжелая гипогликемия сопровождается различной степенью нарушения сознания вплоть до его потери (гипогликемическая кома); требуется посторонняя помощь.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Гипогликемия возникает внезапно на фоне удовлетворительного самочувствия у пациентов с СД, принимающих пероральные сахароснижающие препараты или инсулин.

Физикальное обследование

Симптомы гипогликемии описаны выше. При гипогликемической коме (если ей не предшествовала длительная декомпенсация углеводного обмена) кожные покровы влажные, обычной окраски, тургор мягких тканей нормальный, мышечный тонус нормальный или повышенный, дыхание ровное, неучащенное, АД повышено, пульс учащен, реакция зрачков на свет сохранена. При длительной глубокой гипогликемической коме можно отметить симптомы поражения ствола мозга, проявляющиеся в виде нестабильной дыхательной и сердечной деятельности. Отсутствие реакции зрачков на свет - прогностически неблагоприятный признак, свидетельствующий о структурных изменениях ствола мозга.

Лабораторные исследования

Снижение концентрации глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клинической картиной или менее 2,2 ммоль/л независимо от симптоматики.

Измерение гликемии крайне желательно во всех случаях до начала купирования гипогликемии ввиду сходства клинических симптомов гипогликемии с различными состояниями, в первую очередь тревожными расстройствами (особенно фобиями гипогликемий и паническими атаками). Вместе с тем при невозможности определения уровня гликемии для подтверждения гипогликемии необходимо сразу же начинать мероприятия по купированию гипогликемии.

Инструментальные исследования

Инструментальные методы исследования используют для выяснения других возможных причин нарушения сознания после достижения нормогликемии (ЭКГ для исключения инфаркта миокарда и другой патологии сердца; КТ или МРТ головного мозга для исключения ОНМК, черепно-мозговой травмы и т.д.).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Проводят с:

• другими острыми осложнениями СД (диабетической кетоацидотической комой, ГГС-комой, лактат-ацидозом);

• другими причинами синдрома гипогликемии (см. соответствующий раздел);

• другими причинами нарушения сознания.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Гипогликемическая кома. СД 1-го типа.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Устранение клинической симптоматики и повышение уровня глюкозы в плазме крови выше 3,9 ммоль/л.

Показание к госпитализации

Отсутствие сознания после внутривенного введения 40-100 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы•).

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Немедикаментозное лечение

Мероприятия по купированию гипогликемии у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, следует начинать при уровне глюкозы плазмы **<3,9 ммоль/л.** Однако при клинических проявлениях гипогликемии (даже при неизвестной концентрации глюкозы в плазме крови) пациент должен немедленно прекратить физическую активность и принять легкоусвояемые углеводы в количестве 1-2 ХЕ: это могут быть 3-5 кусков по 5 г или 3-5 чайных ложек сахара (предпочтительно растворенного в воде или чае), или 100-200 мл сладкого фруктового сока или сахарсодержащего газированного напитка, или 1-1,5 столовые ложки меда или варенья, или 4-5 больших таблеток декстрозы (глюкозы•) (по 3-4 г), или 1-2 тубы с углеводным сиропом (по 13 г). После купирования гипогликемии, вызванной действием инсулина среднего или длительного действия (особенно в ночное время), пациенту рекомендуется съесть еще 1-2 медленноус-вояемых ХЕ (1-2 куска хлеба, 2-4 ложки каши, батончик мюсли и т.д.). В том случае, если гипогликемия развилась на фоне приема акарбозы, единственный способ ее купирования - прием внутрь декстрозы (глюкозы•) в количестве 1-2 ХЕ [4-5 больших таблеток декстрозы (глюкозы•) по 3-4 г].

Через 15 мин после приема легкоусвояемых углеводов необходимо повторно измерить гликемию, чтобы проверить эффективность проводимых мероприятий. В случае если гипогликемия сохраняется, пациенту необходимо повторно принять легкоусвояемые углеводы и вновь измерить уровень гликемии. Желательно избегать приема избыточного количества легкоусвояемых углеводов (более 2 ХЕ), ориентируясь лишь на полное исчезновение клинических симптомов. Такая тактика приводит к выраженной гипергликемии, так как субъективные симптомы гипогликемии исчезают несколько позже, чем происходит восстановление нормального уровня глюкозы в крови.

Не рекомендуется купировать гипогликемию шоколадными конфетами, бутербродами с маслом, сыром, колбасой, поскольку жиры замедляют всасывание углеводов. Для купирования не подходят напитки, содержащие сахарозаменители.

Медикаментозное лечение

Показано при нарушении сознания, в том числе его отсутствии (тяжелая гипогликемия, гипогликемическая кома).

Пациента необходимо уложить на бок и освободить полость рта от остатков пищи. При отсутствии сознания нельзя вливать в рот сладкие растворы из-за риска развития асфиксии.

Внутривенно струйно вводят 40-100 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы•) до полного восстановления сознания.

NB! При отсутствии возможности измерить уровень глюкозы в плазме крови и определить причину потери сознания пациенту с СД необходимо внутривенно ввести 40-100 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы•). Это позволит повысить концентрацию глюкозы в плазме крови до нормальных значений и вывести пациента из гипогликемической комы, если она является причиной потери сознания. В случае если кома вызвана какой-либо другой причиной, введенное количество раствора декстрозы (глюкозы•) не ухудшит состояние пациента.

Альтернативой в домашних условиях может быть внутримышечное или подкожное введение глюкагона (для взрослых доза составляет 1 мг, для детей - 0,5 мг) родственниками пациента до приезда медицинской бригады. Если через 10-15 мин после инъекции сознание не восстанавливается, то введение препарата в той же дозе необходимо повторить. После восстановления сознания необходимо принять внутрь быстроусвояемые углеводы для восстановления запасов гликогена в печени. Глюкагон неэффективен при алкогольной гипогликемии и гипогликемии, вызванной передозировкой инсулина, ПСМ или глинидов.

Если через 20 мин после внутривенного струйного введения 40-100 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы•) сознание не восстанавливается, начинают внутривенное капельное введение 5-10% раствора декстрозы (глюкозы•) до восстановления сознания и транспортировку пациента в стационар.

Если причиной гипогликемии является передозировка пероральных сахароснижающих препаратов с большой продолжительностью действия, особенно у пациентов пожилого возраста или при сопутствующем нарушении функций почек, внутривенное капельное введение 5-10% раствора декстрозы (глюкозы•) продолжают до достижения нормогликемии и полного выведения препарата из организма.

При затянувшейся гипогликемической коме (более 4 ч) при подозрении на отек мозга вводят дексаметазон (внутривенно струйно 4-8 мг однократно) или пред-низолон (внутривенно струйно 30-60 мг однократно).

Примерные сроки нетрудоспособности

При тяжелой гипогликемии зависят от длительности пребывания в коме, развития осложнений, необходимости последующей реабилитации.

Дальнейшее ведение пациента

• Необходимо выяснить причину гипогликемического состояния и в зависимости от этого провести коррекцию сахароснижающей терапии, целей лечения, диеты, режима физической активности.

• Пациентов с СД необходимо обучить умению самостоятельно распознавать симптомы гипогликемии и купировать ее (см. выше), а также уменьшать дозу инсулина при запланированной длительной физической нагрузке или дополнительно принимать углеводы при незапланированной или кратковременной физической нагрузке.

• Алкоголь является одним из факторов, провоцирующих развитие гипогликемии. Употребление алкогольных напитков возможно в количестве не более 1 усл. единицы в сутки для женщин и 2 усл. единиц для мужчин (1 условная единица соответствует 15 г чистого этанола, или примерно 40 г крепких напитков, или 140 г сухого вина, или 300 г пива). Целесообразно сочетать прием алкоголя с медленноусвояемыми углеводами. Если алкогольный напиток содержит сахар, то дополнительное количество инсулина на него не вводится. В случае приема алкоголя (особенно в количестве, превышающем рекомендованное) необходимо измерение гликемии перед сном и в ночное время.

• Родственники, близкие и коллеги больных СД должны уметь выполнять подкожные и внутримышечные инъекции глюкагона.

• Для дополнительной безопасности пациент должен носить медицинский браслет/брелок/кулон со своими данными и информацией о заболевании. Можно рекомендовать пациенту носить с собой «Паспорт пациента с сахарным диабетом», где будет написано о заболевании, проводимой терапии, указана просьба срочно вызвать бригаду «Скорой медицинской помощи» в

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

случае неадекватного поведения или отсутствия сознания, телефон врача и других людей, которым нужно сообщить о случившемся.

• Если пациент водит машину, то необходимо ознакомить его с правилами безопасности, в том числе с необходимостью измерения гипогликемии непосредственно перед вождением и т.д.

ПРОГНОЗ

При своевременном и адекватном купировании легкой гипогликемии - благоприятный. При тяжелой гипогликемии прогноз определяется длительностью пребывания в коме, развитием осложнений и последствий (отек мозга, сердечнососудистые осложнения, черепно-мозговая травма и др.). Смертность вследствие гипогликемической комы среди больных СД составляет 3-4%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 6-й выпуск. - М., 2013.

2. Руководство для врачей «Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок» / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М., 2013.

3. Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Сахарный диабет 2-го типа: Руководство для людей с диабетом. - М., 2008.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. - М.: Универсум Паблишинг, 2003.

5. Дедов И.И., Демидова И.Ю. Острые осложнения сахарного диабета. - М.: ЛЕМ АСТ, 1998.

6. http://www.mayodinic.org/diseases-conditions/hypoglycemia/basics/definition/con-

20021103.

ГИПЕРОСМОЛЯРНОЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

Старостина Е.Г.

СИНОНИМЫ

Гиперосмолярная некетоацидотическая кома, гипергликемическое некетоаци-дотическое состояние.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ГГС - острая декомпенсация СД с резко выраженной гипергликемией (как правило, более 35 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией при отсутствии кетоза и ацидоза.

КОД ПО МКБ-10

• E10.0 Инсулинзависимый сахарный диабет с комой (сахарный диабет 1-го типа с комой).

• E11.0 Инсулиннезависимый сахарный диабет с комой (сахарный диабет 2-го типа с комой).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ГГС диагностируют в 6-10 раз реже, чем ДКА: ГГС составляет около одной трети неотложных диабетических состояний и менее 1% всех госпитализаций по поводу СД (зарубежные данные). Эпидемиологических данных по России нет. Большинство больных ГГС - пациенты с СД 2-го типа в возрасте 57-70 лет, хотя ГГС описано и при СД 1-го типа, в том числе у детей.

ПРОФИЛАКТИКА

См. «Диабетический кетоацидоз».

СКРИНИНГ

Измерение концентрации глюкозы, натрия и калия крови и расчет осмоляр-ности плазмы при состояниях с выраженной дегидратацией или с нарушением сознания любой степени.

ЭТИОЛОГИЯ

Основная причина ГГС - относительная инсулиновая недостаточность в сочетании с обезвоживанием.

Факторы риска: пожилой возраст, женский пол, острые инфекции, в 20-33% - впервые диагностированный диабет.

Важнейшие пусковые факторы:

• состояния, ведущие к обезвоживанию и инсулиновой недостаточности: инфекционный процесс (30-60% случаев), особенно с лихорадкой, рвотой и диареей;

• другие острые заболевания (10-15%), такие как инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, острый панкреатит, кишечная непроходимость, мезентериальный тромбоз, инсульт, массивные кровотечения, обширные ожоги, почечная недостаточность;

• эндокринопатии (акромегалия, тиреотоксикоз, гиперкортицизм);

• перитонеальный диализ, операции, травмы, тепловой и солнечный удар;

• прием больших доз β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, диуретиков, диазоксида, иммунодепрессантов, фенитоина, аналогов соматостатина, сим-патомиметиков и особенно стероидов;

• примерно в 5-15% случаев - низкая комплаентность больных и неправомерное ограничение потребления жидкости при жажде.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез до конца не ясен. Существуют гипотезы, объясняющие развитие гипергликемии и гиперосмолярности без кетоза и ацидоза.

https://t.me/medicina_free

• При относительной инсулиновой недостаточности секреции инсулина хватает, чтобы подавить липолиз в жировой и мышечной ткани и, следовательно, образование кетоновых тел, но ее недостаточно, чтобы блокировать продукцию глюкозы печенью.

• Гиперосмолярность и дегидратация сами по себе ингибируют липолиз и кетогенез.

• Эндогенный инсулин в небольшом количестве попадает в печень, а на периферии, в условиях более выраженной инсулиновой недостаточности, усиливается липолиз. Образующиеся в результате свободные жирные кислоты поступают в печень, где при наличии инсулина служат субстратом для глю-конеогенеза, но не для кетогенеза.

• Меньшие концентрации контринсулярных гормонов, в частности СТГ, чем при ДКА.

Гиперосмолярность плазмы обусловлена высоко осмотическими соединениями, самые важные из которых - глюкоза и натрий. Они плохо диффундируют внутрь клеток, создавая осмотический градиент и вызывая перемещение жидкости из клеток вовне, что ведет к внутриклеточной дегидратации. Гиперосмолярность плазмы и дегидратация развиваются вследствие длительного осмотического диуреза и приема недостаточного количества жидкости пациентом в сочетании с вышеуказанными пусковыми факторами. При ГГС дефицит воды в организме составляет 100-200 мл/кг массы тела (8-12 л); соответственно, развивается гипо-волемия с резким снижением тканевого кровотока, в первую очередь почечного, и развитием олиго- и анурии после периода массивной полиурии. Из-за дегидратации возможно развитие тромбозов, тромбоэмболий, синдрома диссеминирован-ного внутрисосудистого свертывания.

Гипернатриемия при ГГС обусловлена компенсаторной гиперпродукцией аль-достерона в ответ на дегидратацию. Содержание натрия повышается и в ликворе, который находится в осмотическом равновесии с плазмой в условиях гипергликемии. Усиление потока Na+ из клеток мозга в ликвор и обратного потока K+ ведет к нарушению мембранного потенциала нейронов и резкой внутриклеточной дегидратации, что вместе с гипоксией сопровождается психоневрологической симптоматикой. От величины гиперосмолярности плазмы и гипернатриемии ликвора зависит степень нарушения сознания.

Несмотря на гипернатриемию, происходит массивное выведение натрия с мочой и образуется дефицит натрия в организме около 5-13 ммоль/кг массы тела. Потери с мочой ведут и к дефициту других электролитов (в мэкв/кг массы тела): калия - 4-6, хлоридов - 5-15, кальция - 1-2, фосфатов - 3-7, магния - 1-2. В остальном патофизиологические события при ГГС аналогичны таковым при ДКА.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ГГС развивается медленно, в течение нескольких дней или недель, с усилением полиурии, жажды, слабости, вялости, снижением массы тела, головными болями. У пациентов пожилого и старческого возраста жажда может отсутствовать, при этом обезвоживание наступает быстрее. В 25-60% случаев присутствуют тошнота и рвота, вызванные заболеваниями, которые спровоцировали развитие ГГС. Период массивной полиурии сменяется олиго- и анурией. Характерна полиморфная неврологическая симптоматика.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Следует обратить внимание на состояния, которые могут быть пусковым фактором развития ГГС (включая прием некоторых препаратов) и особенно способствовать обезвоживанию.

Физикальное обследование

• Признаки выраженной дегидратации: сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи, мягкость глазных яблок при пальпации; тахикардия, позднее - артериальная гипотензия, затем нарастание недостаточности кровообращения вплоть до коллапса и гиповолемического шока (АД <80/50). При ГГС на фоне сепсиса кожные покровы могут быть теплыми и влажными. Температура тела чаще повышена; нормо- и даже гипотермия не исключают наличия инфекции.

• Нарушение сознания - почти у всех больных: спутанность, сонливость - 40-50%, сопор - 27-54%, собственно кома - 10%; возможен делирий.

Часто (до 20%) присутствует полиморфная неврологическая симптоматика в виде судорог, дизартрии, двустороннего спонтанного нистагма, гипертонуса мышц, парезов и параличей; гемианопсии, вестибулярных нарушений и др. Она не укладывается в какой-либо определенный синдром, неустойчива, изменчива и исчезает на фоне нормализации осмолярности.

• Необходим тщательный поиск:

◊ возможных очагов инфекции (в полости рта, придаточных пазухах носа, ЦНС, грудной клетке, брюшной полости, почках, органах малого таза, нижних конечностях);

◊ лимфопролиферативных заболеваний (обязательна пальпация лимфатических узлов);

◊ сердечно-сосудистых осложнений.

• При развитии коагулопатии возможно появление соответствующей клиники (тромбозы, тромбоэмболии).

Лабораторные исследования

• Основные показатели - как при ДКА, включая обязательный расчет скорректированного Na^+, так как от его значения зависит выбор раствора для инфузии.

• Поскольку гиповолемическая недостаточность кровообращения и тканевая гипоксия могут осложняться лактат-ацидозом, резко ухудшающим прогноз, желательно определить концентрацию лактата.

• Измеряют протромбиновое время и активированное частичное тромбопла-стиновое время.

Инструментальные исследования

• Если после явного снижения гиперосмолярности неврологические симптомы не уменьшаются, показана КТ головного мозга.

• В остальном - как при ДКА.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят как при ДКА.

Особенности: сопор или кома при отсутствии явного повышения осмолярности (<320 мосмоль/л) указывают на другую причину нарушения сознания. Особое внимание следует уделять дифференциальной диагностике с отеком мозга в силу схожести неврологической симптоматики, но кардинально различных подходов к терапии.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

• При наличии неврологической симптоматики - консультация невролога.

• При подозрении на очаг инфекции в той или иной системе органов - консультации соответствующих специалистов (отоларинголога, уролога, гинеколога, хирурга и т.д.).

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

СД 2-го типа, тяжелого течения, стадия декомпенсации. ГГС. Кома I.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Цель лечения - регидратация, снижение гиперосмолярности плазмы путем уменьшения гипернатриемии и гипергликемии, устранение гиповолемической недостаточности кровообращения и гипоксии, лечение сопутствующих заболеваний, которые могли быть причиной ГГС.

Показания к госпитализации

Госпитализируют при подозрении на ГГС.

Немедикаментозное лечение

На догоспитальном этапе - обеспечение проходимости дыхательных путей, при необходимости - мероприятия по улучшению функции внешнего дыхания.

Медикаментозное лечение

На догоспитальном этапе: внутривенная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида для регидратации.

В ОРИТ лечение проводят почти по тем же принципам, что и ДКА, с некоторыми особенностями.

• Основа терапии - регидратация. Ввиду более выраженного дефицита жидкости начальный объем регидратации должен быть больше, чем при ДКА: в 1-й час вводят 1-1,5 л жидкости, во 2-й и 3-й час - по 0,5-1 л, в последующие часы - по 300-500 мл. Регидратацию осуществляют под контролем центрального венозного давления, с особой осторожностью ее проводят у больных старческого возраста или имеющих сердечно-сосудистую патологию.

• При гиповолемическом шоке (АД <80/50 мм рт. ст.) вначале внутривенно очень быстро вводят 1 л 0,9% раствора натрия хлорида или коллоидные растворы. Рекомендовано начинать регидратацию с 1 л изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида в первый час, переходя затем на инфузию гипотонического (0,45%) или продолжая введение 0,9% раствора в зависимости от концентрации Na^+ в плазме. При концентрации скорректированного Na^+ 145-165 ммоль/л регидратацию проводят 0,45% раствором натрия хлорида; при снижении содержания скорректированного Na^+ до <145 ммоль/л продолжают инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. При концентрации скорректированного Na^+ >165 ммоль/л введение солевых растворов противопоказано и регидратацию проводят 2% раствором декстрозы (глюкозы•). Потребность в вазопрессорах при ГГС как таковом, как правило, не возникает.

• Инсулинотерапия: с учетом того, что при ГГС адекватная регидратация ведет к снижению гликемии, а чувствительность к инсулину относительно высока, в начале инфузионной терапии 0,45% раствором натрия хлорида инсулин совсем не вводят или вводят в очень малых дозах - 0,5-2 ЕД/ч, максимум 3-4 ЕД/ч внутривенно. Если через 4-5 ч от начала инфузии, после частичной регидратации и снижения концентрации Na^+ сохраняется высокая гипергликемия, а также если регидратацию с самого начала проводят 0,9% раствором натрия хлорида, то используют режим дозирования инсулина, рекомендованный для ДКА (около 0,1 ЕД/кг в час). Гликемию ни в коем случае не следует снижать быстрее чем на 4 ммоль/л в час, а осмолярность сыворотки - не более чем на 3-5 мосмоль/л в час. Более резкое снижение опасно развитием осмотического дисбаланса между вне- и внутриклеточным пространством и отека мозга.

• Инфузия 5% раствора декстрозы (глюкозы•): добавляют после снижения гликемии до ≤16 ммоль/л.

• Остальные мероприятия - как при ДКА. Особенности: обычно необходимо большее количество K^+, чем при ДКА, в силу его более выраженного дефицита. Щелочные растворы не показаны, так как pH, как правило, превышает 7,3. Исключение - редкие случаи ГГС с подтвержденным pH <7,0 (сочетание с ДКА, либо метаболический ацидоз при присоединении гнойно-некротических процессов, либо респираторный - при нарушении дыхания).

• При развитии острых тромбозов и тромбоэмболий показаны прямые антикоагулянты (нефракционированный или низкомолекулярные гепарины).

Показания к консультации других специалистов

Консультация эндокринолога: для коррекции инсулинотерапии, если в ОРИТ не удается достичь целевых значений гликемии.

Примерные сроки нетрудоспособности

Около 14 дней, в зависимости от сопутствующих заболеваний и времени, необходимого для подбора сахароснижающей терапии.

Дальнейшее ведение

Перевод в эндокринологическое или терапевтическое отделение для подбора сахароснижающей терапии и обучения.

Информация для пациента

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ГГС - угрожающая жизни декомпенсация СД с резким обезвоживанием организма, очень высоким содержанием декстрозы (глюкозы•) в крови, но без появления ацетона в моче. Как правило, он возникает при присоединении других заболеваний, сопровождающихся потерей жидкости. Регулярно самостоятельно определяйте концентрацию декстрозы (глюкозы•) в крови. При ее стойком повышении, а также при увеличении объема мочи и усилении жажды немедленно обратитесь к врачу. В качестве меры самопомощи увеличьте объем выпиваемой жидкости до 3-5 л в сутки.

ПРОГНОЗ

При своевременной и адекватной терапии прогноз относительно удовлетворительный (летальность 12-15%), при позднем начале терапии - неблагоприятный (58-60%). Факторы риска летального исхода: старческий возраст, высокая гипе-росмолярность, высокая концентрация мочевины, кома, гиповолемический шок, тяжелые сопутствующие заболевания, гипонатриемия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Потемкин В.В., Старостина Е.Г. Неотложная эндокринология: Руководство для врачей. - М.: Медицинское информационное агентство, 2008. - 400 с.

2. Старостина Е.Г. Острые осложнения сахарного диабета. В кн: Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М.: Медицинское информационное агентство, 2011. - С. 25-58.

3. ADA Practice Recommendations / Position statement: Hyperglycemic crises in diabetes // Diabetes Care. - 2004. - Vol. 27, N 1 (suppl. 1). - P. 94-102.

4. Berger M., Sawicki P.T. Coma diabeticum // Diabetes Mellitus / Ed. by M. Berger. - Muenchen-Jena, 2 Aufl. Urban & Fisher, 2000. - P. 387-393.

5. Booth G. Short-term clinical consequences of diabetes in adults // Evidence-based diabetes care / Ed. by H.C. Gerstein, R.B. Haynes. - BC Decker Inc., 2001. - P. 68-106.

6. English P., Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus //

Postgrad. Med. - 2006. - Vol. 80. - P. 253-261.

7. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Murphy M.B. et al. Management of hyperglycaemic crises in patients with diabetes // Diabetes Care. - 2001. - Vol. 24. - P. 31-53.

8. Krentz A.J., Nattrass M. Acute metabolic complications of diabetes: diabetic ketoacidosis, hyperosmolar non-ketotic hyperglycaemia and lactic acidosis // Textbook of Diabetes / Ed.

by J.C. Pickup, G. Williams. - Blackwell Science Ltd., 2003. - P. 32.1-32.24.

ЛАКТАТ-АЦИДОЗ

Старостина Е.Г.

СИНОНИМЫ

Молочнокислый ацидоз.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лактат-ацидоз - метаболический ацидоз с большой анионной разницей (≥10) и концентрацией молочной кислоты в крови >4 ммоль/л (по некоторым данным - более 2 ммоль/л).

КОД ПО МКБ10

• E10.1 Инсулинзависимый сахарный диабет с кетоацидозом (сахарный диабет 1-го типа с кетоацидозом).

• E11.1 Инсулиннезависимый сахарный диабет с кетоацидозом (сахарный диабет 2-го типа с кетоацидозом).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данных о частоте развития лактат-ацидоза при СД в России нет. За рубежом: максимальная частота возникновения лактат-ацидоза у больных СД, получавших метформин, - 0,000 063 случаев на больного в год; у больных СД, не получавших метформин, - 0,000 078 случаев на больного в год.

ПРОФИЛАКТИКА

• Соблюдение противопоказаний к назначению метформина, включая его отмену за 48 ч до операции и возобновление не ранее полной нормализации клинико-лабораторных показателей и отмену при любом предстоящем рентгенологическом обследовании с внутривенным введением контраста у больных с ХПН.

• Лечение сопутствующих заболеваний, провоцирующих лактат-ацидоз.

• Поддержание адекватного контроля гликемии.

СКРИНИНГ

Измерение концентрации лактата в крови при состояниях с нарушением сознания любой степени и при появлении миалгий у больных, принимающих метформин.

КЛАССИФИКАЦИЯ

• Лактат-ацидоз типа A (гипоксический): кардиогенный, эндотоксический, гиповолемический шок; хроническая сердечная недостаточность, асфиксия; отравление CO, синдром сдавления, ожоги, травмы, обширные гнойно-некротические процессы в мягких тканях, мезентериальная ишемия.

• Лактат-ацидоз типа B (связанный с усиленным образованием и снижением утилизации лактата).

https://t.me/medicina_free

◊ Типа В1: почечная или печеночная недостаточность, тяжелая анемия, алкогольный кетоацидоз, онкологические заболевания и гемобластозы, тяжелые инфекции, декомпенсированный СД, судорожные синдромы, тяжелая физическая нагрузка, панкреатит, тепловой удар, феохромоцитома, авитаминоз B_1, синдромы мальабсорбции, передозировка теофиллина, адреналина.

◊ Типа В2: бигуаниды, нуклеозидные аналоги, β-адреномиметики, кокаин, эфир диэтиловый, пропофол, изониазид, стрихнин, сульфасалазин, валь-проевая кислота, линезолид; избыточное парентеральное введение фруктозы, ксилита или сорбита; отравление парацетамолом, салицилатами, спиртами, гликолями, цианогенами.

◊ Типа В3: гликогенозы 1-го типа, болезнь Гирке; метилмалоновая ациде-мия.

ЭТИОЛОГИЯ

При СД чаще развивается лактат-ацидоз смешанной этиологии (тип А + тип В). В прошлом самой частой причиной возникновения лактат-ацидоза был фенфор-мин (препарат группы бигуанидов), изъятый из обращения в конце 1970-х годов. Имея структурные и фармакокинетические отличия, метформин не вызывает столь выраженного накопления лактата. В большинстве случаев лактат-ацидоз возникает при наличии противопоказаний к приему метформина, к которым относят состояния, сами способные вызвать лактат-ацидоз.

ПАТОГЕНЕЗ

Лактат - продукт метаболизма углеводов. В норме в состоянии натощак лактат расходуется на синтез глюкозы, после приема пищи метаболизируется с образованием ацетил-кофермента А; оба процесса идут только в присутствии кислорода. Гиперлактатемия возникает в результате:

• усиленного образования лактата: при выраженной декомпенсации СД, ацидозах различного генеза;

• тканевой гипоксии, подавления аэробного и активации анаэробного гликолиза: при тяжелых болезнях органов дыхания, анемиях, тяжелых сердечнососудистых заболеваниях (хроническая сердечная недостаточность, ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий);

• снижения клиренса лактата и/или метформина: поражение паренхимы печени, алкоголизм, ХПН (80-90% случаев лактат-ацидоза), внутривенное введение рентгенконтрастных средств;

• сочетания указанных звеньев патогенеза: острый тяжелый стресс, в том числе операционный, старческий возраст, тяжелое общее состояние, распространенные стадии злокачественных новообразований, беременность.

Гиперлактатемия и ацидоз снижают реакцию миокарда на катехоламины и его сократимость, уменьшают порог фибрилляции и прессорные эффекты катехола-минов с развитием острой сердечной недостаточности, тяжелых аритмий и периферической вазодилатации, которые ведут к артериальной гипотонии, коллапсу и остановке сердца. Вследствие снижения почечного и печеночного кровотока еще более угнетаются метаболизм и выведение лактата, нарастает ацидоз. В ЦНС кровоток вначале усиливается в сочетании с торможением скорости метаболизма, в дальнейшем перфузия падает.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы лактат-ацидоза неспецифичны и вначале напоминают декомпенсацию СД или усиление побочных эффектов метформина: анорексия, тошнота, рвота, диарея, боли в животе неопределенного характера, слабость. Единственный относительно специфичный симптом - миалгии, вызванные накоплением лак-тата, возможные задолго до ухудшения общего состояния. Выраженный ацидоз с жаждой, гипервентиляцией, впоследствии с дыхательной недостаточностью, спутанностью сознания и в конечном итоге комой может развиться в течение нескольких часов.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Следует обратить внимание на прием метформина и других препаратов, а также наличие сопутствующих заболеваний, способствующих развитию лактат-ацидоза.

Физикальное обследование

Специфических признаков нет. Боли в мышцах, тошнота, рвота, нарушение сознания различной степени выраженности, бледность и сухость кожи, холодные конечности, артериальная гипотония, тахикардия, нарушения сердечного ритма, ацидотический тип дыхания (дыхание Куссмауля). Возможны многочисленные клинические признаки заболеваний, провоцирующих лактат-ацидоз.

Лабораторные исследования

• Лактат. Диагноз лактат-ацидоза подтвержден при концентрации лактата >5,0 ммоль/л и рН <7,35 и весьма вероятен при концентрации 2,2-5 ммоль/л в сочетании с рН артериальной крови <7,25. Кровь для определения лактата хранят на холоде не более 4 ч.

• Кислотно-основное состояние: концентрация бикарбоната в сыворотке ≤18 мэкв/л, анионная разница ≥15 мэкв/л (с коррекцией на гипоальбуми-немию).

• Гликемия: любая, хотя более типична гипергликемия.

• Биохимический анализ крови, включая электролиты: возможно повышение концентрации креатинина и мочевины, нередко - гиперкалиемия (из-за снижения почечного кровотока или почечной недостаточности иного генеза).

• Общий клинический анализ крови и общий анализ мочи: изменения, характерные для сопутствующих заболеваний, которые могли спровоцировать лактат-ацидоз.

Инструментальные исследования

Специфичных для диагноза лактат-ацидоза инструментальных исследований нет. Проводят исследования, необходимые для контроля состояния (ЭКГ, кардио-мониторинг, пульсоксиметрию), а также для обнаружения сопутствующих заболеваний, спровоцировавших лактат-ацидоз.

https://t.me/medicina_free

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Исключают другие виды ацидоза, в первую очередь - диабетический и алкогольный кетоацидозы, уремический ацидоз (необходимо провести определение кетоновых тел в крови или моче); нередко обнаруживают сочетания указанных состояний.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

СД 2-го типа. Лактат-ацидоз смешанного типа на фоне декомпенсации СД, приема метформина и хронической сердечной недостаточности III функционального класса. Прекома.

ЛЕЧЕНИЕ Цели лечения

Цель лечения - выведение из организма лактата и метформина, борьба с шоком, гипоксией, ацидозом, электролитными нарушениями; лечение сопутствующих заболеваний, которые могли быть причиной лактат-ацидоза.

Показания к госпитализации

Госпитализируют при подозрении на лактат-ацидоз.

Немедикаментозное лечение

• На догоспитальном этапе следует обеспечить проходимость дыхательных путей и, при необходимости, предпринять мероприятия по улучшению функции внешнего дыхания.

• При лактат-ацидозе на фоне приема метформина единственное эффективное мероприятие по выведению метформина и лактата - гемодиализ с безлак-татным буфером (выживаемость 60%).

• Искусственная вентиляция легких: в режиме гипервентиляции для устранения избытка CO_2 (целевое значение pCO_2 25-30 мм рт. ст.); при этом pH в гепатоцитах и кардиомиоцитах может восстановиться, что способствует метаболизму и снижению концентрации лактата.

Медикаментозная терапия

• На догоспитальном этапе: внутривенная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида для восстановления тканевой перфузии.

• В ОРИТ: борьба с шоком, гипотонией, тканевой гипоксией по общим для интенсивной терапии правилам, в условиях кардиомониторинга из-за высокой опасности тяжелых нарушений сердечного ритма.

• При лактат-ацидозе после недавней острой передозировки метформина: назначение активированного угля или другого сорбента.

• Для снижения образования лактата и усиления синтеза гликогена: внутривенная инфузия ИКД (2-5 ЕД/ч) с декстрозой (глюкозой•) (5-12,5 г/ч), однако доказательств улучшения выживаемости при этом нет.

• Щелочи: инфузия бикарбоната натрия при лактат-ацидозе не имеет преимуществ по сравнению с раствором хлорида натрия по показателям гемодинамики и ответу на вазопрессоры. Введение бикарбоната может привести к парадоксальному усилению ацидоза из-за повышения внутриклеточной концентрации H+, уменьшения сердечного выброса и усиления продукции лактата. Тем не менее некоторые авторы рекомендуют применение бикарбоната натрия, но только при pH <6,9, не более 100 мл 4% раствора однократно путем медленной внутривенной инфузии с последующим увеличением минутной вентиляции легких для выведения избытка CO_2, образующегося при введении бикарбоната. Исследований по применению трисамина (трометамола Н•) при лактат-ацидозе недостаточно. При лактат-ацидозе на фоне сепсиса, кардиогенного шока или массивной кровопотери применение дихлорацетатного буфера повышает pH крови, снижает концентрацию лактата, но не влияет на гемодинамику и выживаемость.

Показания к консультации других специалистов

Консультация эндокринолога: для коррекции инсулинотерапии, если не удается достичь целевых показателей гликемии в ОРИТ.

Примерные сроки нетрудоспособности

Как правило, 14-18 дней в зависимости от сопутствующих заболеваний и времени, необходимого для подбора сахароснижающей терапии.

Дальнейшее ведение

Перевод в эндокринологическое или терапевтическое отделение для подбора сахароснижающей терапии и обучения. Дальнейший прием метформина исключен.

Информация для пациента

Лактат-ацидоз - угрожающее жизни неотложное состояние, которое может возникать у больных СД на фоне приема метформина или при наличии других тяжелых заболеваний. Если вы принимаете метформин, необходимо контролировать содержание гемоглобина в крови, функцию печени и почек не реже двух раз в год. Не злоупотребляйте алкоголем. При появлении болей в мышцах, слабости, тошноты или рвоты, болей в животе немедленно обратитесь к врачу.

ПРОГНОЗ

Прогноз сомнительный; в отсутствие возможности определения концентрации лактата в крови и при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний - неблагоприятный. Летальность зависит от продолжительности и степени гиперлактатемии: уровни лактата 2,5-3,9 и ≥4 ммоль/л дополнительно повышают летальность на 9,0% и 28,4% соответственно. Если концентрация лактата под влиянием терапии нормализуется (<2 ммоль/л) в первые сутки, то летальность составляет 0%, если в течение первых двух суток - 22%, после первых двух суток - 86%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Потемкин В.В., Старостина Е.Г. Руководство по неотложной эндокринологии. - М.: Медицинское информационное агентство. - 2008. - 393 с.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

2. Старостина Е.Г. Острые осложнения сахарного диабета // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. - С. 25-58.

3. Старостина Е.Г. Диабетический лактат-ацидоз // Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г. А, Мельниченко. - М.: Е-ното,

2013. - С. 402-404.

4. Andersen L.W., Mackenhauer J., Roberts J.C., Berg K.M., Cocchi M.N., Donnino M.W. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels // Mayo Clin. Proc. - 2013. - Vol. 88 (10). - P. 1127-1140.

5. Cox K., Cocchi M.N., Salciccioli J.D., Carney E., Howell M., Donnino M.W. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis // J. Crit. Care. - 2012. - Vol. 27

(2). - Н. 132-137.

6. Krentz A.J., Nattrass M. Acute metabolic complications of diabetes: diabetic ketoacidosis, hyperosmolar non-ketotichyperglycaemia and lactic acidosis // Textbook of Diabetes; ed. by J.C. Pickup, G. Williams // Blackwell Science Ltd., 2003. - P. 32.1-32.24.

7. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus // Cochrane Database Systю Rev.

2010. - Vol. (4):CD002967.

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ И КЕТОАЦИДОТИЧЕСКАЯ

КОМА

Старостина Е.Г.

СИНОНИМЫ

Диабетическая кетоацидотическая кома.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ДКА - острая декомпенсация СД, характеризующаяся абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, гипергликемией (>13,9 ммоль/л) и гиперкетонемией (>5 ммоль/л или ≥+), ацетонурией (≥++) и метаболическим ацидозом (pH <7,3), с различной степенью нарушения сознания или без нарушения, при которой необходима экстренная госпитализация больного.

КОД ПО МКБ-10

• E10.1 Инсулинзависимый сахарный диабет с кетоацидозом (сахарный диабет 1-го типа с кетоацидозом).

• E11.1 Инсулиннезависимый сахарный диабет с кетоацидозом (сахарный диабет 2-го типа с кетоацидозом).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота первичного ДКА (в дебюте СД) в мире от 12.8% до 80%, в России - около 30%. Суммарная частота вторичного ДКА (на фоне уже установленного диагноза СД) в Европе и США составляет 0,000085-0,008, при СД 1-го типа - 0,01- 0,05 случаев на больного в год. В России частота ДКА при СД 1-го типа - 0,2-0,5, при СД 2-го типа - 0,07 случаев на больного в год. Процент больных СД в России, имеющих хотя бы один тяжелый ДКА (собственно кома) в год, - около 2,5 - 3%. У адекватно обученных больных СД 1 типа частота вторичного ДКА может быть снижена практически до нуля.

ПРОФИЛАКТИКА

• Назначение доз инсулина, адекватных уровню гликемии.

• Обучение больных СД самостоятельному распознаванию нарастающей декомпенсации по симптомам и данным методов самоконтроля гликемии и ацетонурии, а также мерам первой самопомощи. У обученных больных СД частота возникновения ДКА может быть сведена до нуля.

• Информирование населения о симптомах СД (для своевременного обращения в дебюте СД).

СКРИНИНГ

• Измерение гликемии и ацетонурии при состояниях, сопровождающихся дегидратацией, лихорадкой, тошнотой, рвотой, абдоминальным болевым синдромом или нарушением сознания любой степени.

КЛАССИФИКАЦИЯ

• ДКА легкой степени: гликемия >13 ммоль/л, pH артериальной крови 7,25- 7,30, бикарбонат 15-18 ммоль/л, ацетонурия +, кетонемия слегка выше нормы, анионная разница >10, нарушения сознания нет.

• ДКА средней степени тяжести: гликемия >13 ммоль/л, pH артериальной крови 7,0-7,24, бикарбонат 10-15 ммоль/л, ацетонурия ++, кетонемия умеренно выше нормы, анионная разница >12, нарушения сознания нет или может появляться сонливость, оглушенность.

• ДКА тяжелой степени: гликемия >13 ммоль/л, pH артериальной крови <7,0, бикарбонат <10 ммоль/л, ацетонурия +++, кетонемия резко повышена, анионная разница >14, сопор или кома.

ЭТИОЛОГИЯ

Причина - абсолютная или выраженная относительная инсулиновая недостаточность. Пусковые факторы:

• интеркуррентные заболевания (инфекционно-воспалительные процессы, особенно дыхательных и мочевыводящих путей; инфаркт миокарда, инсульт, острая абдоминальная патология и др.);

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• пропуск или самовольная отмена инсулина пациентами (около 30% больных СД 1 типа с ДКА и около 80% больных СД 1 типа с многократными ДКА), ошибки в дозировании инсулина и технике инъекций, неисправность инсули-новых шприц-ручек или дозаторов;

• невыполнение пациентами правил самостоятельного повышения дозы инсулина при интеркуррентных заболеваниях или при дополнительном приеме углеводов;

• недостаточный контроль и самоконтроль гликемии;

• хирургические вмешательства и травмы;

• беременность;

• манифестация СД, особенно 1-го типа;

• врачебные ошибки: несвоевременное назначение инсулина при СД 2-го типа, неадекватная коррекция дозы инсулина;

• терапия стероидами, диуретиками в больших дозах, атипичными нейролептиками.

ПАТОГЕНЕЗ

Инсулиновая недостаточность ведет к:

• гипергликемии вследствие снижения поглощения глюкозы печенью, мышцами и жировой тканью, усилению гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, повышению концентрации контринсулярных гормонов;

• распаду собственных белков организма на аминокислоты, которые включаются в глюконеогенез;

• распаду триглицеридов в собственных жировых депо с образованием свободных жирных кислот;

• кетозу - неполному окислению избытка свободных жирных кислот в печени с образованием «кетоновых тел» (ацетона, ацетоуксусной и β-оксимасляной кислот). Жиры пищи в кетогенезе не участвуют. Ацетоуксусная и β-оксимасляная кислоты диссоциируют с образованием H^+ - возникает метаболический ацидоз.

Гипергликемия ведет к глюкозурии, осмотическому диурезу и резко выраженной дегидратации; последняя усиливается при рвоте. Суммарный дефицит воды - 5-12 л, или 100 мл/кг. Развивается гиповолемическая недостаточность кровообращения с гипоперфузией и тканевой гипоксией, включая ишемию почек. Ацидоз ухудшает сократимость миокарда, вызывает периферическую вазоди-латацию, усиливая артериальную гипотонию, и повышает риск желудочковых аритмий. Нарушение сознания развивается параллельно гипергликемии, дегидратации, гипоксии и тяжелому ацидозу ЦНС.

Концентрация K^+ до начала лечения чаще нормальная или повышенная, однако в клетках существует дефицит K^+, вызванный его потерей с мочой, уменьшением активности Na^+, K^+-зависимой АТФазы и ацидозом. Средний дефицит электролитов (мэкв/кг): K^+ 3-5, Na^+ 7-10, хлориды 3-5, Ca^{2+} 1-2, фосфаты 5-7, Mg^{2+} 1-2.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ДКА развивается в течение нескольких дней, реже - в течение суток, с усилением симптомов дегидратации: полиурии, жажды, слабости и снижения работоспособности, анорексией, снижением массы тела. Затем присоединяются симптомы кетоза и ацидоза: тошнота, рвота, боли в животе, головные боли, дыхания Куссмауля, нарушение сознания различной степени.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Ведут поиск пусковых факторов ДКА, особенно интеркуррентных заболеваний и погрешностей инсулинотерапии.

Физикальное обследование

Признаки обезвоживания и гиповолемии: сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи и глазных яблок, тонуса мышц, артериальная гипотония, тахикардия. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе, при выраженном ацидозе - частое, глубокое и шумное дыхание (дыхание Куссмауля). У 40-75% больных развивается так называемый диабетический псевдоперитонит: боли в животе,

напряжение и болезненность брюшной стенки, уменьшение перистальтики; при абдоминальном обследовании возможен шум плеска (острый парез желудка, вызванный гипокалиемией). Симптомы ложного «острого живота» вызваны действием кетоновых тел на ЖКТ и дегидратацией брюшины. Гипокалиемия чаще проявляется после начала лечения (нарушения сердечного ритма, судороги в мышцах, парез перистальтики). Температура тела повышена, нормальна или снижена, что не исключает инфекции. Нарушение сознания развивается постепенно: сонливость, оглушенность, сопор (прекома) и кома со снижением или выпадением сухожильных, периостальных и кожных рефлексов, коллапсом, олигоанурией.

Необходимо провести тщательный поиск симптомов заболеваний, спровоцировавших ДКА (боли в пояснице, озноб, лихорадка, одышка, боли в груди и т.д.).

Лабораторные исследования

На догоспитальном этапе или в приемном отделении: экспресс-анализ гликемии и ацетонурии (по тест-полоскам). **В ОРИТ**

Экспресс-анализ гликемии - 1 раз в час до снижения гликемии ≤13 ммоль/л, затем 1 раз в 3 ч, желательно проводить стандартным лабораторным методом, поскольку некоторые глюкометры не определяют гликемию >25 ммоль/л, что затрудняет расчет осмолярности и скорректированного Na^+.

Анализ мочи на ацетон, по возможности - кетоновые тела в сыворотке или бета-гидроксибутират в капиллярной крови - 2 раза в сутки в течение первых двух дней, затем 1 раз в сутки (повышение до 4-12 ммоль/л).

Общий анализ крови и мочи: исходно, затем 1 раз в двое суток.

Электролиты в крови: Na^+, K^+ минимум 2 раза в сутки, при необходимости - каждые 2 ч до разрешения ДКА. При сверхвысокой гипергликемии рассчитывают скорректированный Na^+:

https://t.me/medicina_free

измеренный Na^{+}+1,6× (глюкоза - 5,5)/5,5.

Фосфор - только при состоянии недостаточного питания и у страдающих хроническим алкоголизмом.

Обязателен расчет эффективной осмолярности:

2×Na^{+} (мэкв/л) +глюкоза (ммоль/л).

• Норма: 285-295 мосмоль/л.

• Остаточный азот, мочевину, креатинин сыворотки, хлориды, бикарбонат, желательно лактат измеряют исходно, затем 1 раз в трое суток, при необходимости - чаще.

• Анализ газового состава и pH крови (можно венозной): 1-2 раза в сутки до нормализации кислотно-основного состояния. Расчет анионной разницы: (Na+) - (Cl^{-}+HCO_3^{-}) (мэкв/л). Характерен декомпенсированный метаболический ацидоз. Типы метаболического ацидоза при ДКА: ацидоз с большой анионной разницей (46% больных), смешанный ацидоз с анионной разницей + гиперхлоремический (43%), только гиперхлоремический метаболический ацидоз (11%). Редко: нормальный или повышенный pH при поступлении (зависит от степени дыхательной компенсации и наличия метаболического алкалоза при частой рвоте или применении диуретиков).

Инструментальные исследования

• Почасовой контроль диуреза, лучше по катетеру; контроль центрального венозного давления, АД, пульса и температуры тела каждые 2 ч; мониторинг ЭКГ; ЭКГ не реже 1 раза в сутки; пульсоксиметрия.

• Обследования, необходимые для обнаружения пусковых факторов ДКА: рентгенография легких, бактериологическое исследование крови, мочи или других биологических материалов при необходимости.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с:

• ГГС (расчет осмолярности, анионная разница);

• «голодным» кетозом (отсутствие гипергликемии и ацидоза);

• метаболический ацидоз с большой анионной разницей (лактат-ацидоз, отравление салицилатами, метанолом, этиловым спиртом, паральдегидом);

• алкогольным кетоацидозом: у больных СД возникает при злоупотреблении алкоголем на фоне недостаточного приема углеводов, гепатоза, рвоты. Характерна гликемия <16 ммоль/л, возможна ложноотрицательная реакция мочи на ацетон; гипокалиемия (с самого начала), гипокальциемия и гипо-магниемия.

Если есть кома уже при поступлении, проводят поиск дополнительных причин нарушения сознания (ОНМК, травма головы, лекарственная интоксикация и т.д.).

При оценке лабораторных показателей при ДКА важно учитывать:

• частое развитие стрессового лейкоцитоза (<15 000), который не всегда указывает на инфекцию. Признак инфекции - число лейкоцитов >15 000. Повышение температуры тела или С-реактивного белка всегда указывает на инфекцию;

• повышение концентрации креатинина сыворотки крови, протеинурия и эри-троцитурия, возможные олиго- и анурия могут быть признаками гиповоле-мии и гипоперфузии почек и за 2-3 дня нормализуются на фоне регидрата-ции. Если нормализации нет, необходимо проведение дифференциальной диагностики с почечной недостаточностью другого генеза;

• транзиторное повышение трансаминаз и креатинфосфокиназы как следствие протеолиза и субклинического рабдомиолиза при дефиците инсулина; для исключения инфаркта миокарда следует определить концентрацию тро-понина и креатинфосфокиназы (МВ-фракции);

• умеренное повышение содержания амилазы без панкреатита, что в сочетании с картиной ложного «острого живота» служит вероятным источником диагностической ошибки.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

При подозрении на инфекционный очаг той или иной локализации показана консультация соответствующих специалистов (отоларинголога, уролога, гинеколога, хирурга и т.д.).

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

СД 1-го типа. ДКА средней степени тяжести, прекома.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Цели лечения - устранение дефицита инсулина, снижение гипергликемии, регидратация, коррекция электролитных нарушений и ацидоза, лечение заболеваний, которые могли служить пусковыми факторами ДКА.

Показания к госпитализации

Госпитализируют при подозрении на ДКА.

Немедикаментозное лечение

На догоспитальном этапе - обеспечение проходимости дыхательных путей, при необходимости - мероприятия по улучшению функции внешнего дыхания. В ОРИТ: при pO_2 <80 мм рт. ст. - кислород; при нарушении сознания или рвоте - постоянная аспирация через назогастральный зонд.

Медикаментозное лечение

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

На догоспитальном этапе - инфузия 0,9% раствора натрия хлорида.

Лечение ДКА проводят в ОРИТ; ДКА в начальных стадиях без нарушения сознания и отягощающей патологии - в эндокринологическом или терапевтическом отделении.

Инсулинотерапия - единственный вид этиологического лечения ДКА. Применяют только режим малых доз: преимущество - лучшее управление гликемией и меньший риск осложнений (гипогликемии, гипокалиемии), чем при использовании режима больших доз.

• Внутривенная инсулинотерапия.

◊ Вариант 1: начальная доза ИКД - 0,1-0,15 ЕД/кг внутривенно болюсно медленно, затем - непрерывная инфузия через инфузомат по 0,1 ЕД/кг в час. Если непрерывную в/в инфузию инсулина начинают сразу после поступления больного, то болюсная доза необязательна, но начальная скорость инфузии при этом должна составлять 0,1-0,14 единиц/кг массы тела в час. Детям болюсная доза не вводится, внутривенная инфузия проводится со скоростью 0,05-0,1 ЕД/кг. Инфузионная смесь: 50 ЕД ИКД + 2 мл 20% раствора альбумина человека (альбумина•) или 1 мл крови пациента, объем доводят до 50 мл 0,9% раствором натрия хлорида. Белок (альбумин или кровь) добавляют для предотвращения сорбции инсулина в системе.

◊ Вариант 2: если инфузомата нет, раствор с концентрацией ИКД 1 ЕД/мл или 1 ЕД/10 мл вводят внутривенно капельно через обычную инфузион-ную систему. Для предотвращения сорбции инсулина также необходимо добавлять в раствор белок [4 мл 20% альбумина человека (альбумина•) или 2 мл крови пациента на каждые 100 мл] или предварительно «промывать» систему 20-50 мл инсулиновой смеси. Недостатки: при коррекции малых доз ИКД по числу капель или миллилитрам смеси необходимы постоянное присутствие персонала и тщательный подсчет, малые дозы трудно отмерить из-за слишком большой «цены деления» инфузионной емкости; без применения белка сорбция полностью не устраняется.

◊ Вариант 3: удобнее всего в отсутствие инфузомата вводить ИКД внутривенно 1 раз в час шприцем в «резинку» инфузионной системы. В инсу-линовый шприц набирают ИКД 0,1 ЕД/кг и доводят объем до 1 мл 0,9% раствором натрия хлорида, что позволяет ввести инсулин очень медленно (за 2-3 мин). Способ используют только при отсутствии инфузомата. Длительность фармакологического эффекта ИКД - до 60 мин, что делает возможным болюсное введение 1 раз в час. Преимущества: полностью устраняется проблема сорбции инсулина, возможны точный учет и коррекция введенной дозы, меньшая занятость персонала, чем в варианте 2.

• Внутримышечная инсулинотерапия.

◊ Нагрузочная доза - 0,4 ЕД/кг (половина - внутривенно, половина - внутримышечно), затем внутримышечно по 5-10 ЕД/ч. Обязательное условие для внутримышечной инсулинотерапии - адекватная гидратация и отсутствие гиповолемии. Недостатки: проблемы с всасыванием внутримышечно введенного ИКД при нарушении микроциркуляции (коллапс, прекома и кома); малая длина иглы инсулинового шприца затрудняет внутримы-

шечную инъекцию; 24 внутримышечные инъекции в сутки дискомфортны для пациента. Внутримышечное введение проводят: когда внутривенный доступ невозможен; на начальных стадиях ДКА, при отсутствии нарушений гемодинамики, нахождении пациента не в ОРИТ. Если через 2 ч после начала внутримышечной инсулинотерапии гликемия не снижается, необходимо переходить на внутривенное введение. Скорость снижения гликемии должна быть не более 5 ммоль/л в час (опасность обратного осмотического градиента между внутри- и внеклеточным пространством и отека мозга), в первые сутки гликемию следует снижать до концентрации не ниже 13-15 ммоль/л.

Коррекция дозы инсулина: если в первые 2-3 ч гликемия не снижается, то следующую дозу ИКД удваивают (0,2 ЕД/кг) и проверяют адекватность гидратации. При скорости снижения гликемии около 5 ммоль/л в час следующую дозу уменьшают вдвое (то же - после снижения гликемии до 15 ммоль/л), при скорости снижения >5 ммоль/л следующую дозу ИКД пропускают, продолжая контролировать гликемию.

Перевод на подкожную инсулинотерапию: после улучшения состояния, при стабильном АД, гликемии ≤11-12 ммоль/л и pH >7,3. ИКД вводят дробно по 10-14 ЕД каждые 4 ч (луше сразу в сочетании с инсулином продленного действия по 10-12 ЕД 2 раза в сутки); внутривенное введение продолжают еще в течение 1-2 ч после первой подкожной инъекции.

Регидратация. Цель регидратации в первые сутки - восполнение не менее половины дефицита жидкости. При концентрации скорректированного Na+ <145 ммоль/л регидратацию проводят 0,9% раствором натрия хлорида, при Na+ ≥150 ммоль/л - 0,45% раствором натрия хлорида (гипотоническим). Скорость регидратации с помощью 0,9% раствора NaCl составляет 1-1,5 л (или 15-20 мл/кг массы тела) в 1-й час, далее по 250-500 мл в час. Скорость регидратации корректируется в зависимости от гидратации, диуреза и центрального венозного давления (ЦВД): при ЦВД< 4 см вод.ст. вводится 1 л жидкости в час, при ЦВД от 5 до 12 см вод.ст. - 0,5 л в час, выше 12 см вод.ст. - 250-300 мл в час. Общий объем инфузии в первые 12 ч терапии - не более 10% массы тела. Суммарная продолжительность регидратации у взрослых составляет около 48 ч. Если регидратацию при ДКА начинают с 0,45% раствора натрия хлорида (в редких случаях истинной гиперна-триемии), скорость инфузии меньше, около 4-14 мл/кг в час.

Инфузия коллоидных растворов показана только при гиповолемическом шоке (систолическое АД стойко <80 мм рт.ст. или центральное венозное давление <4 см вод.ст.).

Скорость регидратации у детей: 10-20 мл/кг, при гиповолемическом шоке - 30 мл/кг, но не более 50 мл/кг в первые 4 ч терапии. Регидратацию следует начинать не менее, чем за 1-2 часа до внутривенного введения инсулина.

При гликемии ≤13 ммоль/л начинают инфузию 5-10% раствора декстрозы (глюкозы•) [+3-4 ЕД ИКД на каждые 20 г декстрозы (глюкозы•)] для профилактики гипогликемии и поддержания осмолярности, если больной не может принимать пищу.

Коррекция электролитных нарушений. На фоне инсулинотерапии, реги-дратации, снижения гликемии и уменьшения ацидоза K^+ в больших количествах поступает в клетку и продолжает выводиться с мочой, что связано с риском гипокалиемии, особенно через 3-4 ч от начала терапии (целевое значение - 4-5 ммоль/л). При исходной лабораторно подтвержденной гипокаликемии начинают с введения калия (даже при олиго- и анурии), а инсулин назначают только при K^+ >3,3 ммоль/л. При K^+ <5,5 ммоль/л (в отсутствие анурии) с самого начала инсулинотерапии (и не позднее инфузии второго литра) внутривенно непре рывно вводят калия хлорид в дозе не более 3 г в первый час, затем по 1,5-2,25 г в час (в 100 мл 4% раствора калия хлорида содержится 4 г калия хлорида). Если концентрация калия неизвестна, введение K^+ начинают не позднее, чем через 2 ч от начала инсулинотерапии в дозе около 1,5 г/ч, под контролем диуреза и ЭКГ. Максимальная суточная доза - не более 15-20 г калия. Потребность в калии выше при pH <7,1. Противопоказание к введению - K^+ >6 ммоль/л.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Во избежание перегрузки хлоридами треть дозы калия вводят в виде фосфатов или ацетата.

Рутинное возмещение фосфатов не показано (только при концентрации фосфатов <0,35 ммоль/л). Коррекция Mg^{2+} в стандарт ведения не входит и остается на усмотрение врача (не более 10 мл 20% раствора однократно или 80 мл в сутки); проводят с осторожностью при почечной недостаточности.

Коррекция ацидоза. Этиологическое лечение метаболического ацидоза при СД - инсулинотерапия, которая, подавляя липолиз и кетогенез, устраняет ацидоз. Активная регидратация способствует коррекции pH благодаря нормализации гемодинамики. Возможные отрицательные эффекты щелочей: гипокалие-мия; внутриклеточный ацидоз (хотя pH крови может повышаться); гипокальцие-мия, замедление купирования кетоза; нарушение диссоциации оксигемоглобина и гипоксия; «парадоксальный» ацидоз ликвора и отек мозга. Назначение бикарбоната при pH 6,9-7,14 не уменьшает число осложнений и смертность. По поводу назначения бикарбоната больным с pH ≤6,9 рандомизированные исследования не проводили.

Бикарбонат можно вводить только при pH крови ≤ 6,9 и/или уровне стандартного бикарбоната менее 5 ммоль/л, особенно при угрожающей жизни гиперкалие-мии, всегда под контролем кислотно-основного состояния, газового состава крови, содержания K^+, Na^+.
При pH <6,9 вводят 4 г бикарбоната натрия (200 мл 2% раствора внутривенно медленно за 1 ч), при более низком pH вводят 8 г бикарбоната (400 мл 2% раствора за 2 ч). Риск введения щелочей без определения pH превышает потенциальную пользу.

Хорошо спланированные клинические исследования эффективности применения трисамина (трометамола H^+) при ДКА не проводили. **Неспецифические мероприятия:**

• при гипертермии или другом подозрении на инфекционный процесс - немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия, не дожидаясь верификации инфекции;

• гепаринопрофилактика тромбоза целесообразна, если у больного нет заболеваний, повышающих вероятность кровотечения, и крайне желательна у больных высокого риска по тромбозам глубоких вен, больных старческого возраста; при глубокой коме и при осмолярности >380 мосмоль/л.

Критерии разрешения ДКА: гликемия <11 ммоль/л и как минимум два из трех показателей кислотно-основного состояния - бикарбонат ≥18 мэкв/л, венозный pH ≥7,3 и анионная разница ≤12 мэкв/л. Небольшая ацетонурия может некоторое время сохраняться.

Пероральное питание начинают после восстановления сознания, глотания, в отсутствие тошноты и рвоты, с достаточным количеством углеводов и умеренным - белка, с дополнительным подкожным введением ИКД на прием пищи. Через 1-2 сут после начала питания можно переходить на обычную эукалорийную пищу.

Показания к консультации других специалистов

Консультация эндокринолога: для коррекции инсулинотерапии, если в ОРИТ не удается достичь целевых значений гликемии.

Примерные сроки нетрудоспособности

Около 14 дней в зависимости от сопутствующих заболеваний и времени, необходимого для подбора сахароснижающей терапии.

Дальнейшее ведение

Перевод в эндокринологическое или терапевтическое отделение для подбора сахароснижающей терапии и терапевтического обучения.

Информация для пациента

ДКА - угрожающее жизни состояние с высоким содержанием глюкозы в крови и появлением ацетона в моче, обезвоживанием и интоксикацией. Чаще оно возникает при присоединении других заболеваний, а также при неправильно проводимой инсулинотерапии. Регулярно самостоятельно определяйте концентрацию глюкозы в крови, а при ее резком повышении или в любых случаях повышения температуры тела, тошноты или рвоты исследуйте мочу на ацетон. При появлении ацетона в моче, увеличении объема мочи, усилении жажды, тошноте и рвоте немедленно обратитесь к врачу. В качестве меры самопомощи увеличьте объем выпиваемой жидкости до 3-5 л в сутки и, если вы получаете инсулин, увеличьте его суточную дозу как минимум на 25%, преимущественно за счет ИКД.

ПРОГНОЗ

Летальность при ДКА - 2% (США), в России у детей и подростков с СД 1-го типа - от 7 до 9%, отечественных данных по взрослым нет. Факторы риска неблагоприятного исхода: коллапс, нарушение сознания, респираторный дистресс-синдром взрослых, сверхвысокая гликемия, почечная недостаточность, низкие значения содержания бикарбоната и pH, высокая осмолярность, тяжелые заболевания, старческий возраст.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Потемкин В.В., Старостина Е.Г. Руководство по неотложной эндокринологии. - М.: Медицинское информационное агентство, 2008. - 393 с.

2. Старостина Е.Г. Острые осложнения сахарного диабета // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. - С. 25-58.

3. Старостина Е.Г., Анциферов М.Б. и др. Эффективность программы лечения и обучения больных сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. - 1994. - №3. - С. 15-19.

4. Duhon B., Attridge R.L., Franco-Martinez A.C., Maxwell P.R., Hughes D.W. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis // Ann.

Pharmacother. - 2013. - Vol. 47 (7-8). - P. 970-975.

5. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Miles J.M., Fisher J.N. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. ADA Practice Recommendations // Positionstatement Diabetes

Care. - 2009. - Vol. 32 (7). - P. 1335 - 1343.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

6. Nyenwe E.A., Kitabchi A.E. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies

in diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. - 2011. - Vol. 94. - P. 340.

7. Perel P., Roberts I., Pearson M. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients // Cochrane Database of Syst. Rev. - 2007 (Issue 4):Art. No.:

CD000567.

8. Pollock F., Funk D.C. Acute diabetes management: adult patients with hyperglycemic crises and hypoglycemia // AACN Adv. Crit. Care. - 2013. - Vol. 24 (3). - P. 314-324.

9. Savage M.W., DhatariyaK.K., Kilvert A., Rayman G., Rees J.A., Courtney C.H., Hilton L., Dyer P.H., Hamersley M.S.; Joint British Diabetes Societies. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis // Diabet. Med. - 2011. -

Vol. 28. - P. 508.

Глава 11. Ожирение

Савельева Л.В.

СИНОНИМЫ

Первичное ожирение, экзогенно-конституциональное ожирение, алиментарное ожирение.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ожирение представляет собой гетерогенную группу состояний и синдромов, обусловленных или осложнившихся нейрогумораль-ными и метаболическими нарушениями, общим проявлением которых является избыточное накопление жира в организме.

КОД ПО МКБ-10

• E66 Ожирение.

◊ E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов.

◊ E66.1 Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств.

◊ E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией. ◊ E66.8 Другие формы ожирения. ◊ E66.9 Ожирение неуточненное.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В странах Западной Европы распространенность ожирения у мужчин составляет 20%, у женщин - 25%; у 55% населения ИМТ более 25 кг/м^2. В России, по данным Министерства здравоохранения (2009 г.), заболеваемость ожирением составила 789,3 на 100 тыс. человек, в среднем 30% лиц трудоспособного возраста имеют ожирение. В США 68% населения имеют избыточную массу тела, в том числе у 36% зарегистрировано ожирение и его крайняя степень - у 6,3%. Прогноз на 2015 г.: более 2,7 млрд человек в мире будут иметь избыточную массу тела и более 700 млн - ожирение.

СКРИНИНГ

Проводят скрининг больных ожирением в общей популяции - измеряют рост и массу тела для расчета ИМТ. ИМТ=масса тела (кг)/рост (м)^2. Ожирение диагностируют при ИМТ ≥30 кг/м^2.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Этиопатогенетическая классификация ожирения

• Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное):

◊ гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип);

◊ андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип).

• Симптоматическое (вторичное) ожирение:

◊ с установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением);

◊ церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Пехкранца- Бабинского-Фрелиха): - опухоли головного мозга;

- диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания; - на фоне психических заболеваний; ◊ эндокринное: - гипотиреоидное; - гипоовариальное;

- заболевания гипоталамо-гипофизарной системы; - заболевания надпочечников; ◊ ятрогенное (обусловленное приемом ряда ЛС). Принципиальное значение имеет не только факт наличия ожирения, но и степень его выраженности, что определяет риск сопутствующих заболеваний и выбор тактики лечения (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Классификация ожирения по индексу массы тела (Всемирная организация здравоохранения, 1997)

Степень ожирения	**ИМТ**	**Риск сопутствующих заболеваний**
Избыточная масса тела	25-29,9	Повышенный
Ожирение 1-й степени	30-34,9	Высокий
Ожирение 2-й степени	35-39,9	Очень высокий
Ожирение 3-й степени (морбидное)	≥40	Крайне высокий

Избыточное отложение жира в абдоминальной области преимущественно за счет развития висцерального жира ассоциировано с высоким риском кар-диометаболических осложнений. Сочетание абдоминального ожирения (окружность талии ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин) с нарушениями углеводного обмена, дислипидемией и/или АГ, т.е. совокупность факторов риска развития СД и

https://t.me/medicina_free

сердечно-сосудистых заболеваний, принято обозначать термином «метаболический синдром». Стратификация факторов риска с учетом выраженности абдоминального ожирения представлена в табл. 11.2.

Таблица 11.2. Стратификация факторов риска

ИМТ	Окружность талии		
	М < 94 см Ж < 80 см	М = 94-102 см Ж = 80-88 см	М >102 см Ж > 88 см
25-29,9	Нет риска	Обычный риск	Высокий риск
>30	Обычный риск	Высокий риск	Очень высокий риск

ЭТИОЛОГИЯ

Первичное ожирение развивается вследствие энергетического дисбаланса между поступлением и расходом энергии при определенной генетической пред-

расположенности. Причинами ожирения в первую очередь служат низкий уровень физической активности пациента и его неправильное питание, характеризующееся избыточным потреблением высококалорийных продуктов с преобладанием в рационе жиров и нарушенным суточным ритмом приема пищи. В целом образ жизни и стиль питания больного определяют развитие ожирения.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ожирения сложен и до конца не изучен. Центральные механизмы регуляции массы тела осуществляются гипоталамическими и кортиколимбическими структурами. Одни нейромедиаторы и гормоны (нейропептид Y, галанин, опиоды, соматолиберин, грелин, β-эндорфин, соматостатин) увеличивают, а другие (серото-нин, норадреналин, кортиколиберин, холецистокинин, меланоцитостимулирующий гормон, лептин, бомбезин и др.) снижают потребление пищи. Нарушение синтеза, метаболизма и секреции нейротрансмиттеров могут приводить к эндокринным сдвигам, которые, в свою очередь, имеют значение в механизме развития ожирения и специфичности отложения жира. Периферическими механизмами регуляции энергетического гомеостаза являются гормоны ЖКТ и адипокины, выделяемые жировой тканью. Помимо депонирования энергии, жировая ткань через адипокины (лептин, адипонектин, резистин и др.), взаимодействуя с различными органами и системами, включая ЦНС, участвует в регуляции энергетического гомеостаза, чувствительности к инсулину, метаболизма глюкозы и липидов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основная жалоба, предъявляемая больными, - избыточная масса тела. Другие жалобы: повышение АД, головные боли, повышенное потоотделение, одышка при физической нагрузке и в покое, храп во сне, нарушение менструального цикла у женщин, снижение половой функции у мужчин и т.д. - обусловлены ассоциированными с ожирением заболеваниями.

ДИАГНОСТИКА

С классической точки зрения диагностика ожирения проста: достаточно рассчитать ИМТ для определения степени выраженности заболевания. Дальнейшие исследования пациента будут направлены на исключение вторичных форм ожирения и выявление ассоциированных с ожирением заболеваний. Алгоритм обследования больного ожирением включает осмотр, сбор анамнеза, анализ питания и уровня физической активности больного, лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Анамнез

При сборе анамнеза заболевания необходимо обратить внимание на длительность ожирения, максимальную/минимальную массу тела после 18 лет, предшествующее лечение; наследственность (ожирение, АГ, ИБС, СД 2-го типа); наличие сопутствующих заболеваний; пищевые привычки, режим питания, энергетическую ценность суточного рациона, процент жиров в суточном рационе, нарушения пищевого поведения.

Физикальное обследование

Физикальный осмотр больного предусматривает измерение антропометрических параметров: массы тела, роста, окружности талии, оценку распределения жировой ткани. При осмотре кожных покровов следует обратить внимание на наличие стрий, участков гиперпигментации кожи, оволосение.

Сердечно-сосудистая система. При сборе анамнеза выяснить, с какого возраста повышается АД, принимает ли пациент гипотензивные препараты и какие;

были ли в анамнезе инфаркт миокарда, ОНМК. При измерении АД размер манжеты должен соответствовать размеру предплечья пациента. Перкуссия и аускульта-ция сердца при выраженном ожирении, как правило, затруднены.

Органы дыхания. Оценка состояния органов дыхания направлена на выявление синдрома обструктивных апноэ во сне. При сборе анамнеза выяснить наличие ЛОР-патологии, храпа и остановок дыхания во сне, утренних головных болей, частых пробуждений от сна, сухости во рту после пробуждения, дневной сонливости. При наличии клинических проявлений синдрома обструктивных апноэ во сне рекомендуют консультацию сомнолога и проведение полисомнографии.

Органы пищеварения. При сборе анамнеза обратить внимание на наличие желчнокаменной болезни, панкреатита, жировой болезни печени, перенесенного вирусного гепатита. Обязательным является определение размеров печени (по Курлову). Пальпацию живота проводят стандартными методами.

Эндокринная система. При сборе анамнеза выявить наличие родственников, страдающих СД и другими эндокринными нарушениями. Пальпация щитовидной железы у больных с ожирением, как правило, затруднена за счет избыточного отложения жира в области шеи, поэтому при наличии клинических проявлений нарушения функции щитовидной железы рекомендуют определение ТТГ и проведение УЗИ щитовидной железы. Наличие лактореи, гирсутизма, бордовых стрий, андроидного ожирения, гинекомастии требует дополнительного инструментального и гормонального обследования для исключения эндокринных заболеваний и вторичного ожирения.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Половая система. При сборе анамнеза обратить внимание на регулярность менструального цикла у женщин и наличие нарушений половой функции у мужчин. Определенные нарушения требуют соответствующего обследования согласно алгоритму обследования больных с заболеваниями половой системы.

Лабораторные исследования

Лабораторная диагностика необходима для определения состояния липидного, углеводного обменов, функционального состояния печени и дифференциальной диагностики первичного и вторичного ожирения. Всем больным проводят биохимическое исследование крови с определением общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, глюкозы, АЛТ, АСТ, γ-глутамилтрансферазы, мочевой кислоты. При повышении глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л, отягощенном семейном анамнезе по СД, косвенных признаках инсулинорезистентности *(acantosis nigritans,* гирсутизм, абдоминальный тип ожирения и т.д.) показано проведение стандартного глюкозотолерантного теста.

Обязательные гормональные исследования, проводимые для исключения эндокринных причин ожирения, включают определение уровня ТТГ, пролактина и исключение синдрома гиперкортицизма. При исходно низком уровне тестостерона у мужчин проведение пробы с кломифеном (клостилбегитом• 50 мг 1 раз в день в течение 10 дней, на 11-й день повторное определение уровня ЛГ, тестостерона) для исключения первичного/вторичного гипогонадизма (см. табл. 11.2). При морбидном ожирении рекомендовано определение уровня общего и ионизированного кальция, а также уровня 25 (OH) D и ПТГ крови для диагностики дефицита витамина D и исключения вторичного гиперпаратиреоза.

Инструментальные исследования

Обязательным является проведение УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ.

По показаниям: УЗИ щитовидной железы, надпочечников, МРТ/КТ надпочечников, гипофиза. Наличие ассоциированных с ожирением заболеваний требует консультации кардиолога, гастроэнтеролога, гинеколога, андролога, сомнолога, окулиста.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Таблица 11.3. Дифференциальная диагностика эндокринопатий у больных ожирением

Жалобы больного	Осмотр больного	Эндокринопатии	Лабораторная диагностика
Общая слабость, вялость, сонливость, зябкость, отеки, одышка при нагрузке, нарушение половой функции	Одутловатое лицо, утолщенный язык с отпечатками зубов, брадикардия, глухие тоны сердца, запоры	Первичный гипотиреоз	ТТГ
Перераспределение подкожной жировой клетчатки, покраснение лица, бордовые стрии, повышение АД, мышечная слабость, нарушение половой функции, головные боли, подавленное настроение	Андроидное распределение жира, «матронизм», гиперпигментация естественных складок кожи, бордовые стрии, гнойничковые/грибковые поражения кожи, стойкое повышение АД	Синдром гиперкор-тицизма	Экскреция корти-зола с суточной мочой, ночной подавляющий тест с 1 мг дексамета-зона; определение уровня кортизола в слюне
Нарушение менструального цикла, аменорея, выделения из сосков у женщин, снижение потенции, либидо, бесплодие, гинекомастия	Галакторея	Синдром гиперпро-лактинемии	Пролактин, биологически активный пролактин
Снижение половой функции, бесплодие, увеличение грудных желез, снижение мышечной массы у мужчин	Евнуховидный тип телосложения, снижение турго-ра кожи, дряблость мышц, гинекомастия, недоразвитие наружных половых органов	Синдром гипогона-дизма (первичный/вторичный)	Тестостерон, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, секс-стероид-связывающий глобулин, проба с кломифеном
Нарушение менструального цикла, аменорея, избыточный рост волос на теле у женщин	Андроидный тип телосложения, гирсутизм, вирилизация	Синдром гиперан-дрогении	ЛГ, ФСГ, секс-стероид-связывающий глобулин, тестостерон, 17-ОР, ДГЭА-С

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

• Ожирение 1 степени. Нарушенная толерантность к глюкозе. АГ 1-й степени, риск 3.

• Морбидное ожирение. Синдром обструктивных апноэ сна. Неалкогольная жировая болезнь печени. Нарушенная гликемия натощак. Вторичный гипер-паратиреоз. Дефицит витамина D.

ЛЕЧЕНИЕ

В основе современного подхода к терапии ожирения лежит признание хронического характера заболевания, т.е. невозможности его полного излечения, и, следовательно, необходимости долгосрочного лечения. В последние годы изменилась концепция лечения больных ожирением. В настоящее время оптимальным счита-

ют постепенное умеренное снижение массы тела (не более чем на 0,5-1 кг в неделю), направленное не столько на улучшение антропометрических показателей, сколько на компенсацию сопутствующих метаболических и гормональных нарушений. Клинически значимым считают 10% снижение массы тела от исходной, причем успешным можно считать только такое лечение, которое приводит к улучшению здоровья пациента в целом. Целевые значения показателей метаболизма: АД ≤130/85 мм рт. ст., гликемия натощак в плазме ≤5,6 ммоль/л, триглицериды ≤1,7 ммоль/л, холестерин ЛПВП >1,03 ммоль/л у мужчин и >1,29 ммоль/л у женщин, общий холестерин ≤5,2 ммоль/л.

Весь период лечения делят на этапы: снижения (3-6 мес) и стабилизации (6-12 мес) массы тела. Именно такая тактика ведения больных ожирением позволяет избежать рецидива сброшенной массы тела. Существуют определенные алгоритмы ведения больных ожирением в зависимости от ИМТ. Однако эти рекомендации не исчерпывают всех случаев, встречающихся на практике, поэтому оптимальным признан персонализированный подход к терапии больных ожирением. Определяющим в выборе лечения являются степень выраженности ожирения, наличие у пациентов метаболических нарушений и хронических, ассоциированных с ожирением уже имеющихся заболеваний.

https://t.me/medicina_free

Показания к госпитализации

Госпитализация показана для подбора или коррекции терапии коморбидных заболеваний, для проведения хирургического лечения ожирения.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение ожирения включает в себя диетотерапию, аэробные физические нагрузки и поведенческую терапию. **Диетотерапия**

В настоящее время широкое распространение получила рекомендуемая ВОЗ система питания со сниженной калорийностью и ограничением жира до 25-30% от общей калорийности рациона. Расчет калорийности для каждого пациента проводят индивидуально по специальным формулам с учетом пола, возраста и уровня физической активности.

Физиологическая суточная потребность энергии (в ккал) для женщин/мужчин:

• для женщин:

18-30 лет: (0,0621×вес в кг+2,0357) ×240; 31-60 лет: (0,0342×вес в кг+3,5377) ×240;

старше 60 лет: (0,0377×вес в кг+2,7546) ×240;

• для мужчин:

18-30 лет: (0,0630×вес в кг+2,8957) ×240;

31-60 лет: (0,0484×вес в кг+3,6534) ×240;

старше 60 лет: (0,0491×вес в кг+2,4587) ×240.

При низком уровне физической активности полученный результат умножить на коэффициент 1, умеренном - на 1,3, высоком - на 1,5. Для снижения массы тела полученную величину уменьшить на 20%. В случае исходного потребления больным 3000 ккал и более в сутки калорийность рациона питания снижать постепенно на 300-500 ккал в неделю до достижения рассчитанной индивидуальной нормы калорий. Не рекомендовано сокращение калорийности суточного рациона у женщин ниже 1200 ккал, а у мужчин - ниже 1500 ккал в сутки. Упрощенная методика расчета энергоемкости суточного рациона:
(22 ккал×1 кг массы тела) - 700 ккал.

Рекомендован дробный прием пищи: обязательно завтракать, промежутки между едой не более 4 ч, последний прием пищи за 4 ч до сна. Стандартные рекомендации по распределению макронутриентов и некоторых продуктов представлены в табл. 11.4.

Таблица 11.4. Распределение макронутриентов и некоторых продуктов питания в рационе

Нутриенты/пища	**Рекомендации**
Жиры	Менее 35% от общей калорийности рациона питания
Белки	Не более 15% от общей калорийности
Насыщенные жиры	Не более 11% от общей калорийности
Углеводы	Не менее 50% от общей калорийности рациона питания
Сахар	Не более 11% от общей калорийности
Пищевые волокна	Увеличить до 18 г в день
Соль	Не более 6 г в день
Фрукты/овощи	Не менее 5 порций в день (500 г)

При составлении индивидуального рациона питания особое внимание обращать на имеющиеся у пациента метаболические нарушения (дислипидемия, гипер-урикемия, повышение гликемии). Все изменения в питании вводят постепенно и четко согласуют с больным. Рекомендации будут выполнены пациентом, если они конкретны, немногочисленны, просты и доступны в выполнении, не содержат строгих запретов и ограничений.

Поведенческая терапия. Эффективность участия больного в лечении зависит от мотивации и навыков самоконтроля, поэтому когнитивно-поведенческая терапия (обучение больных) - неотъемлемая часть лечения ожирения. Терапевтическое обучение проводят по структурированной программе для больных ожирением индивидуально или в группах. При выраженных расстройствах питания и других психопатологических нарушениях рекомендована индивидуальная консультация психолога/психотерапевта.

Физические нагрузки. Обязательной составляющей терапии служит увеличение физической активности: сочетание аэробных и умеренно силовых нагрузок. Всем пациентам рекомендуют ходьбу в аэробном режиме не менее 300 мин в неделю.

Медикаментозное лечение

Фармакологические препараты для лечения ожирения назначаются пациентам с ИМТ более 27 кг/м² при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний и всем больным с ИМТ больше 30 кг/м² при низкой эффективности немедикаментозного лечения. ЛС, снижающие массу тела, не назначают детям, беременным и в период лактации, больным старше 65 лет. На выбор ЛС влияют стиль питания пациента, сопутствующие заболевания и метаболические нарушения. Прежде чем назначить ЛС, необходимо проанализировать пищевые пристрастия больного. Только в этом случае фармакотерапия в комплексе с немедикаментозным лечением даст реальную возможность существенного улучшения результатов лечения больных ожирением.
В настоящее время для фармакотерапии ожирения в России разрешены орлис-тат (ингибитор кишечной липазы), в России разрешен и сибутрамин (препарат центрального действия, ингибирующий обратный захват моноаминов). Назначение фармакотерапии позволяет увеличить долю пациентов, достигающих клинически значимого результата: по данным метаанализа плацебо контролируемых исследований лечение сибутрамином увеличило число похудевших на 5% и 10% от исходного веса на 32% и 18% соответственно. При использовании орлис-

тата к комплексной терапии ожирения до 87% больных достигают клинически значимого снижения массы тела.

Фармакологическое действие сибутрамина состоит в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели в нейронах головного мозга. Вследствие такого двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, т.е. усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за

https://t.me/medicina_free

счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза. Сибутрамин отличается по механизму действия от других препаратов центрального действия тем, что не влияет на допаминергическую систему и потому не вызывает лекарственной зависимости. Основные побочные эффекты препарата - сухость во рту, запоры, отсутствие аппетита, бессонница, повышение АД, учащение сердцебиения - слабо выражены и носят преходящий характер. Сибутрамин не назначают при беременности и лактации, при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, психических заболеваниях, АГ, ИБС и нарушениях ритма сердца, сердечной недостаточности, феохромоцитоме, глаукоме, а также одновременно с ингибиторами моноаминооксидазы и психотропными препаратами. Начальную дозу сибутрамина (10 мг) применяют однократно утром. Если за 4 нед потеря массы тела составляет менее 2 кг, то при хорошей переносимости препарата доза может быть увеличена до 15 мг. Прием препарата прекращают: если за 3 мес лечения масса тела уменьшилась менее чем на 5%, если на фоне приема препарата АД увеличилось более чем на 10 мм рт. ст., пульс участился на 10 ударов в минуту. Длительность приема препарата не более 12 мес. Лечение сибутрамином помогает больным в формировании правильных привычек питания.

Показано, что 80% пациентов сохраняют вес в течение длительного времени после отмены препарата [9].

Промежуточные результаты Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера», проводимой с 2012 г. по настоящее время под руководством Эндокринологического научного центра и Российской ассоциации эндокринологов показали, что за 3 месяца терапии сибутрамином+микрокристаллической целлюлозой под контролем врача в группе трехмесячной терапии динамика снижения ИМТ составила 2.81 ± 1.0 кг/м², т.е. в среднем 7.5 ± 2.82 кг, в то время как в группе шестимесячной терапии удалось добиться снижения ИМТ на 5,17 ± 2,15 (14,3 ± 5,99 кг). В группе двенадцатимесячного лечебного курса снижение ИМТ было в 1,3 раза более выраженным и составило 6,76 ± 2,93 кг/м² (18,8 ± 8,20 кг)[6].

Орлистат оказывает ингибирующее действие на желудочно-кишечные липазы, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в ЖКТ. В результате приема препарата около 30% триглицеридов не всасываются в тонком кишечнике. При этом орлистат не оказывает негативного влияния на другие ферменты (амилазу, трипсин, химотрипсин и фосфолипазы). После отмены препарата его фармакологическое действие быстро прекращается, а активность липазы восстанавливается. Уменьшая всасывание жиров пищи, орлистат снижает поступление энергии, что соответственно приводит к потере массы тела. Препарат применяют по 1 капсуле с основными приемами пищи, не более 3 раз в день. Длительность приема - не менее 3 мес. Безопасно принимать орлистат в непрерывном режиме в течение 4 лет. Препарат разрешен для лечения ожирения у детей с 12 лет. Противопоказания к приему орлистата: синдром хронической мальабсорбции, холестаз, повышенная чувствительность к препарату или любым другим компонентам, содержащимся в капсуле. Побочные действия ограничиваются симптомами со стороны ЖКТ: маслянистые выделения из заднего прохода, жирный стул, учащение дефекации, позывы на дефекацию, метеоризм. Обычно эти побочные действия слабо выражены, возникают на ранних этапах лечения и корригируются ограничением жиров в рационе.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано больным с морбидным ожирением (ИМТ >40) при неэффективности консервативных методов лечения. Применяют следующие виды хирургических вмешательств: рестриктивные операции, связанные с уменьшением объема желудочного резервуара (регулируемое бандажирование желудка, рукавная гастропластика), и шунтирующие операции (желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование). Выбор оперативного вмешательства зависит от выраженности ожирения, сопутствующих заболеваний и пищевого поведения. В течение первого года после хирургического вмешательства избыточная масса тела уменьшается на 50-70% от исходной, причем наиболее интенсивно в первые 6 мес. В дальнейшем наступает стабилизация массы тела. Корригирующие операции - абдоминопластика, липосакция - возможны лишь после стабилизации массы тела.

Дальнейшее ведение

Динамическое наблюдение после проведенного курса терапии проводят на протяжении всей жизни пациента. Рекомендуют не менее двух визитов пациента в год при постоянном самоконтроле.

Для коррекции дефицита микро- и макронутриентов пациентам после бари-атрических операций необходим постоянный прием витаминов и минералов под контролем клинических и биохимических показателей. Объем и частота мониторинга клинических и биохимических показателей после хирургического лечения ожирения определяются видом бариатрического вмешательства.

Информация для пациента Рекомендации для больных

• Худейте медленно, оптимальная скорость потери массы тела - 0,5-1 кг в неделю. Снизив свою массу, постарайтесь ее удержать.

• Перед тем как что-то съесть, задумайтесь, а голодны ли вы. Это поможет контролировать прием пищи, а следовательно, избежать бессознательного переедания.

• Постепенно исключайте из рациона продукты, от которых вы поправляетесь. Постарайтесь найти им замену.

• Ешьте медленно, тщательно пережевывая пищу.

• Никогда не бойтесь оставить еду на тарелке, если ее оказалось больше, чем нужно. В следующий же раз накладывайте ровно столько, сколько необходимо.

• Никогда не обещайте себе еду в награду. Не ешьте, чтобы себя подбодрить, утешить, поднять настроение. Эту привычку легко приобрести, но избавиться от нее трудно.

• Не пробуйте пищу, когда готовите, - от этого толстеют.

• Не ходите в магазин голодными! Покупайте продукты по заранее составленному списку.

• Когда почувствуете невыносимый голод, съешьте что-нибудь низкокалорийное, например яблоко, или выпейте чай с лимоном, а еще лучше - стакан воды.

• Контролируйте себя в гостях, на приемах, во время отдыха.

• Планируйте с вечера, чем вы будете питаться на следующий день.

• Покупайте постное мясо. Убирайте видимый жир с мяса и кожу птицы.

https://t.me/medicina_free

• Сократите, а по возможности исключите потребление копченого мяса, бекона, салями и других колбасных изделий. Ешьте мясные продукты только один раз в день. Устраивайте вегетарианские дни 2-3 раза в неделю.

• Используйте минимум масла при приготовлении, даже растительного.

• Для приготовления пищи пользуйтесь грилем, пароварками, микроволновой печью.

• Будьте осторожны со «скрытыми» жирами в сыре, кокосе, авокадо, выпечке, печенье, колбасных изделиях.

• По возможности исключите из рациона майонез или замените его 10% сметаной.

• Включайте в рацион питания обезжиренные молочные продукты.

• Ешьте овощи 3-4 раза в день в сыром и приготовленном виде, минимум 300-400 г. Каждый прием пищи начинайте с овощного салата. В свою порцию салата добавляйте только 1 ч. л. растительного масла.

• Не забывайте включать в рацион фрукты, но не более 2-3 штук в день.

• Не отказывайтесь от хлеба грубого помола, макарон, круп; за один раз можно съесть 1 кусок хлеба, 4-6 столовых ложек отварной крупы или макарон.

• По возможности избегайте сладкого.

• Утоляйте жажду водой, а не фруктовыми соками или сладким чаем. Лучше есть натуральные фрукты и овощи, чем пить соки, лишенные клетчатки. Разбавляйте фруктовые соки содовой или минеральной водой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и лечение ожирения у взрослых: Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов / Под ред. И. И. Дедова. - М., 2010.

2. Лечение морбидного ожирения у взрослых: Национальные клинические рекомендации // Ожирение и метаболизм. - 2011. - № 3 (28). - С. 75-83.

3. Ожирение / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - М.: Медицинское информационное агентство, 2004.

4. Ожирение и избыточный вес // Информационный бюллетень ВОЗ. - 2014, май. - № 311.

5. Морбидное ожирение / Под ред. И. И. Дедова. - М.: Медицинское информационное агентство, 2014.

6. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М.О. Создание стратегий лечения ожирения и коморбидных заболеваний на основе наблюдательных программ: промежуточные результаты Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» // Альманах клинической медицины. 2015. Спецвыпуск 1: С. 95-101.

7. Guh D., Zhang W., Bansback N. et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. - 2009. - Vol. 9. - P. 88.

8. Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society Published by The Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. Obesity, 2014. - Vol. 22, Issue

S2. - P. S5-S39.

9. James W.P.T., Astrup A., Finer N., et al for the STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial // Lancet, 2000. N

356. P. 2119-2129.

10. Rucker D., Padwal R., Li S, Curiori C., Lau D. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis // BMJ. - 2007. - Vol. 335. - P. 1194-1199.

11. The IDF consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. - Vol. 2005. - Internaional Diabetes Federation, 2005.

12. WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. - World Health Organisation, 2000.

Глава 12. Нервная анорексия

Старостина Е.Г.

СИНОНИМЫ

Anorexia nervosa.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Нервная анорексия (НА) - психическое расстройство, относящееся к группе расстройств приема пищи, характеризующееся неприятием пациентом своего телесного образа и проявляющееся преднамеренным снижением веса, вызываемым и/или поддерживаемым самим пациентом с помощью ограничений в приеме пищи, создания препятствий для ее усвоения или стимулирования метаболизма.

Необходимость информирования эндокринологов о клинической картине, диагностике и лечении этого расстройства диктуется тем, что эндокринолог (или гинеколог-эндокринолог) в большинстве случаев является первым врачом, к которому обращаются больные НА в связи с аменореей и другими гормональными нарушениями (см. далее).

КОД ПО МКБ-10

F50.0 Нервная анорексия

F50.1 Атипичная нервная анорексия

https://t.me/medicina_free

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость НА составляет около 8 случаев на 100 000 населения в год. Распространенность НА в популяции в среднем составляет 0,3-0,5% (до 1,2% среди женщин и 0,2% - среди мужчин). Более 90% больных НА - женского пола (девочки-подростки, девушки и молодые женщины). Реже болеют мальчики подросткового возраста и юноши, а также дети, приближающиеся к пубертатному возрасту, и женщины старшего возраста вплоть до менопаузы.

ПРОФИЛАКТИКА

• Мер профилактики с доказанной эффективностью не существует. Необходимо недопущение хронического психического стресса, в первую очередь, в ближайшем окружении. Родителям настоятельно рекомендуется воздерживаться от критических замечаний в отношении массы тела или формы отдельных частей тела подростка, особенно в пубертатном возрасте.

СКРИНИНГ

Не проводится. Однако врачи всех специальностей должны иметь настороженность в отношении наличия НА у любых пациентов с выраженным дефицитом массы тела в сочетании с нарушением менструального цикла или другими эндокринными нарушениями. По данным одного из исследований, у 58% женщин с аменореей или олигоменореей имеются симптомы какого-либо из расстройств приема пищи.

КЛАССИФИКАЦИЯ

НА подразделяется на:

а) НА как самостоятельное (первичное заболевание) и б) НА как синдром при шизофрении и расстройствах шизофренического круга.

а) НА рестриктивного типа (только с ограничением приема пищи или с небольшими элементами элиминирующего поведения) и б) НА булимического типа (с эпизодами неконтролируемого переедания и выраженным элиминирующим поведением). Эти два варианта НА могут сменять друг друга (т.е. являться фазами заболевания) или персистировать в виде одной из форм.

а) Типичную НА и б) атипичную НА. Термин «атипичная нервная анорексия» должен использоваться в следующих случаях: 1) один или более из ключевых признаков нервной анорексии (F50.0), такие как аменорея или значительная потеря веса, отсутствуют, но в остальном клиническая картина достаточно типична; 2) отмечаются все ключевые симптомы, но в легкой форме.

ЭТИОЛОГИЯ

Точная этиология НА, как и большинства психических расстройств, не установлена. В развитии НА играет роль взаимодействие социокультуральных и биологических факторов, неспецифических психологических механизмов и уязвимости личности. Ряд из них может быть генетически детерминирован. Наследуемость НА составляет 56-84%, однако ее закономерности не изучены. Возможные гены-кандидаты относятся к регуляции аппетита (например, ген агути-белка), энергетического обмена, нейротрансмиссии (ген мозгового нейротрофического фактора и ген низкопроводного кальций-активируемого калиевого канала), системы вознаграждения и удовольствия (ген катехол-О-метилтрансферазы и опиат-ного рецептора δCNR1), нейроэндокринной регуляции и системы воспаления. Существует гипотеза, что возможными пусковыми факторами, реализующими дефицит ряда нейромедиаторов, в частности дофамина, мускариновых, меланино-вых, кортикотропин-рилизинговых и эндоканнабиноидных рецепторов, являются пубертатные гормональные изменения, а также социальный стресс (развод, смена школы, переезд, проблемы со сверстниками и т.д.).

ПАТОГЕНЕЗ

Психическое расстройство ведет к стойкому и длительному ограничению приема пищи с развитием недостаточности питания разной степени тяжести и типичных для голодания вторичных метаболических изменений и нарушения функций организма, в первую очередь, эндокринных органов - гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, половых желез, а также костной ткани. Остается нерешенным вопрос о том, обусловлены ли характерные эндокринные нарушения всецело только недостаточностью питания и прямым влиянием поведения, приведшего к ней (например, ограничениями приема пищи, чрезмерными физическими упражнениями, вызыванием рвоты и приемом слабительных средств или диуретиков и связанными с этим нарушениями электролитного баланса), или же в развитии эндокринных нарушений участвуют и другие неустановленные факторы, в частности нарушение функции гипоталамуса под непосредственным влиянием

вышележащих отделов ЦНС. Здесь будут рассмотрены только вопросы патогенеза НА, относящиеся к вторичным эндокринным нарушениям. Многие из них по сути являются защитно-компенсаторной реакцией, позволяющей сохранить энергию на фоне длительного ограничения в поступлении калорий и избежать беременности, требующей повышенного поступления калорий.

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось: гипогонадотропный гипогонадизм с аменореей (чаще вторичной, а при начале НА до пубертата - первичной). Нарушение секреции гонадотропин-рилизинг-гормона в условиях голодания ведет к аномальной пульсовой секреции гонадотропинов с так называемым «незрелым» типом секреции: повышением отношения ФСГ к ЛГ и снижением частоты и амплитуды пульсовой секреции ЛГ. Результатом является недостаточная стимуляция активности яичников; в начале заболевания менструальный цикл характеризуется удлинением фолликулярной и укорочением лютеиновой фазы цикла, затем возникают гипоэстро-гения и аменорея. Бесплодие у больных НА может быть результатом как ановуляции, так и преднамеренного ограничения сексуальной активности. Нарушение секреции гонадотропинов и последующая аменорея могут развиваться на фоне снижения массы тела всего на 10-15% от исходно нормальной, т.е. уже на ранней стадии НА, особенно при резком ограничении потребления жира. Концентрации ФСГ, ингибина В и антимюллерова гормона в сыворотке коррелируют со степенью дисфункции яичников и служат предикторами восстановления овуляции после прибавки массы тела. Кроме того, отмечается потеря положительной обратной связи, когда низкие уровни эстрогенов не стимулируют секрецию гонадотропинов. Чувствительность гипофиза и яичников к введению экзогенных гонадотропинов сохраняется. Резкое уменьшение объема жировой ткани ведет к снижению ароматизации андрогенов с образованием эстрогенов вне яичников. На фоне пищевой реабилитации и стабильного восстановления веса дефицит гонадотропинов потенциально обратим.

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось: синдром низкого Т3 и низконормальные значения Т4 вследствие замедления периферической конверсии (дейодирования Т4 с образованием Т3) с повышенным образованием неактивного реверсивного Т3. Возможно, снижение периферической конверсии развивается в условиях дефицита углеводов. Уровни ТТГ нормальные или слегка снижены, возможно, в связи с нарушением гипоталамической секреции ТСГ. У больных НА описано уменьшение объема

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

щитовидной железы, видимо, в результате недостаточности питания и низкого уровня ИРФ-1. После восстановления статуса питания все перечисленные изменения полностью обратимы.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось: отмечается состояние гиперактивации ГГН-оси, вызванное типичным для стресса усилением секреции кортикотропин-рилизинг-гормона, с повышением уровня АКТГ и кортизола, а также повышением уровней катехоламинов. Гиперкортизолемия обусловлена не только усилением пульсовой секреции кортизола и частоты секреторных «вспышек», но и замедлением метаболизма кортизола в условиях низкого Т3, а также склонностью к гипогликемии и гипоинсулинемии. Циркадный ритм секреции кортизола не нарушен. В пробе с 1 мг дексаметазона подавления секреции кортизола обычно нет. Сокращение объема жировой ткани сопровождается аномалиями рецепторов к глюкокортикоидам и резистентностью к кортизолу, которая и объясняет отсутствие клинических кушингоидных симптомов у больных НА. Гиперактивация ГГН-оси обратима после восстановления массы тела. Считается, что у больных НА с выраженной гиперкортизолемией имеется лучшая адаптация к стрессу, вызванному голоданием, и более высокая вероятность нормализации функции яичников после восстановления статуса питания.

Соматотропный гормон (СТГ) и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР): в условиях голодания отмечается резистентность к СТГ с повышени ем базальной и стимулированной секреции СТГ и снижением уровня ИФР-1. Резистентность к СТГ, кортизолу, а также эстрогенный и тиреоидный дефицит сопровождаются нарушением роста подростков с НА. После восстановления статуса питания наблюдается скачок роста, однако у многих подростков относительно низкий рост может сохраняться пожизненно.

Состояние костного метаболизма: для АН характерен низкий уровень обмена в костной ткани со снижением костной резорбции и костеобразования. Остеопения обнаруживается более чем у 50% подростков и 90% женщин с НА, остеопороз - у 25 и 38% соответственно. Трабекулярная костная ткань поражается больше, чем кортикальная, но и лучше восстанавливается после нормализации пищевого статуса. Снижение МКП обусловлено низким уровнем эстрогенов, андрогенов, Т3, ИФР-1 и лептина, а также повышением катехоламинов и глюко-кортикоидов. Помимо снижения МКП, отмечается меньший абсолютный размер костей скелета, обусловленный недостаточностью питания. После восстановления статуса питания МКП может увеличиться, но часто не нормализуется. Остеопения может сохраняться до 10 лет, а риск переломов - в течение многих лет после выявления и лечения НА.

Обмен питательных веществ и синдром восстановления питания: как правило, голодание приводит к низким уровням гликемии и инсулина и повышению уровней глюкагона. После восстановления статуса питания гипоинсулиновый ответ на прием пищи может сохраняться. Дефицит витамина D нетипичен для НА, однако может отмечаться алиментарный дефицит других витаминов, требующий медикаментозной коррекции.

Синдром восстановления питания - тяжелое осложнение, развивающееся при попытке слишком быстро восполнить пищевой дефицит. Назначение избытка углеводов стимулирует секрецию инсулина с возможными тяжелыми гемодина-мическими и электролитными нарушениями - задержкой натрия и жидкости, что сопровождается увеличением объема циркулирующей крови и развитием сердечной недостаточности, а также гипокалиемией, гипомагниемией и гипофос-фатемией с развитием аритмий, дыхательной недостаточности, резкой мышечной слабости и энцефалопатии. Наиболее высокий риск синдрома восстановления питания отмечается у больных с ИМТ менее 16 кг/м^2, при большой недавней потере веса, уже имеющих электролитные нарушения.

Нейроэндокринная регуляция аппетита: уменьшение массы тела и особенно массы жировой ткани ведет к снижению уровней лептина и их суточных колебаний не только в крови, но и в ликворе; уровни нейропептида Y и грелина, напротив, повышаются. Это отражает нейроэндокринную адаптацию к голоданию и ведет к снижению уровней других гормонов, оказывая протективное действие в условиях дефицита энергии. Повышение уровня лептина при восстановлении питания коррелирует с повышением секреции гонадотропинов, а восстановление менструального цикла - с повышением индекса свободного лептина.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Большинство больных НА упорно диссимулируют свое состояние. Признание самого пациента в резком ограничении приема пищи или в какой-либо из форм «очищающего» поведения ***не является обязательным*** для постановки диагноза НА. Для обнаружения описанного выше пищевого и элиминирующего поведения необходимо внимательное негласное наблюдение за пациентом со стороны членов семьи, медицинского персонала или соседей по палате. Пациенты стараются не принимать пищу в присутствии других людей или, приняв пищу в присутствии других (например, в условиях стационара), после еды посещают ванную комнату или туалет либо просто на некоторое время исчезают из поля зрения окружаю-

щих. Могут прятать еду и сообщать, что поели. В домашней обстановке нередко проявляют «закармливающий» стиль поведения по отношению к членам семьи и животным; заботятся о правильном и вкусном питании членов семьи, при этом сами говорят, что «уже поели». В случае разоблачения склонны к бурным эмоциональным реакциям; возможны демонстративное самоповреждающее поведение и суициды. Пациенты скрывают истинные причины отказа от еды и объясняют его причинами, не связанными с массой тела: нарушения пищеварения, отсутствие голода, плохое самочувствие после еды, якобы имеющиеся пищевая аллергия, запоры, метеоризм, подозрение на диабет.

Среди особенностей психического состояния и личности больных НА отмечаются следующие нарушения:

1) мышления и восприятия: сверхценные и навязчивые мысли, перфекционизм, нарушение телесного чувства, своеобразие оценок самого себя, отсутствие критики к своему поведению и серьезности ситуации;

2) в потребностно-волевой сфере: аномалии инстинктивных и психосоциальных потребностей - в пище, контроле (высокая потребность контролировать окружающих и себя), близости, безопасности (замкнутость, недоверчивость), подавление агрессии и сексуальных побуждений и их трансформация в аутоагрессию;

3) эмоциональной регуляции: эмоциональная неустойчивость, тревога, депрессия, дисфория (недовольство, угрюмость), протестное поведение.

Указанные нарушения в сочетании с психологической незрелостью и, как правило, высоким формальным интеллектом позволяют характеризовать психическое состояние многих больных НА, даже ее первичной формой, как вариант высокофункционального аутизма. У ряда пациентов окончательное исключение или подтверждение диагноза шизофрении возможно только при многолетнем наблюдении.

ДИАГНОСТИКА

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Для достоверного диагноза НА следует идентифицировать следующие признаки:

а) Масса тела минимум на 15% ниже ожидаемой или индекс массы тела ≤ 17,5 кг/м².

б) Выраженное нарушение восприятия своего тела или частей тела («искажение образа своего тела», или дисморфомания), при котором пациент имеет низкую массу тела или дефицит массы тела, но считает себя недопустимо полным. Страх перед ожирением имеет вид навязчивой, сверхценной или бредовой (некорри-гируемой и не соответствующей действительности) идеи. Критика к серьезности своего состояния отсутствует или почти отсутствует.

б) Потеря веса вызывается самим пациентом за счет избегания пищи (сначала - определенных ее видов, затем - любой) и одного или более приемов элиминирующего («очищающего») поведения: вызывание рвоты, прием слабительных средств, чрезмерная физическая нагрузка, использование аноректиков, диуретиков, слабительных, препаратов тиреоидных гормонов; больные сахарным диабетом 1-го типа для снижения массы тела могут не вводить инсулин.

г) Общее эндокринное расстройство, включающее ось гипоталамус-гипофиз- половые железы и проявляющееся у девочек и женщин аменореей, а у мужчин - потерей полового влечения и потенции. Могут быть повышенными уровни СТГ и кортизола, изменения периферического метаболизма тиреоидных гормонов и аномалии секреции инсулина.

Если НА начинается в препубертатном возрасте, то пубертат задерживается или даже не развивается (прекращается рост, у девочек не развиваются молочные железы и имеет место первичная аменорея, гипоплазия яичников и матки, а у мальчиков остаются ювенильными половые органы). При выздоровлении пубертатный период часто завершается нормально, но менархе наступает поздно.

Анамнез

Хронический психический стресс, в основном, в семье. Дисгармоничная семья, нарушенные детско-родительские отношения, типично эмоциональное насилие в детстве: холодная, отстраненная, гиперконтролирующая мать, предъявляющая к ребенку повышенные требования, и мягкий, не имеющий «права голоса» в семье отец либо, наоборот, авторитарный и грубый отец и «самоустранившаяся» мать. Характерны критические замечания в отношении внешнего вида пациента со стороны родителей или сверстников. Нередко развитию НА предшествует соблюдение разнообразных «диет», в том числе малообоснованных и «вычурных», ограничения состава или объема пищи.

Сопутствующие психические расстройства и соматические заболевания

У больных НА чаще, чем в популяции, встречаются следующие психические расстройства: депрессия (63-92%), обсессивно-компульсивное расстройство (син. - невроз навязчивых состояний, 14-79%), биполярное аффективное расстройство (50-81%), генерализованное тревожное расстройство (24-49%), панические атаки (13-43%).

Из сопутствующих соматических заболеваний чаще, чем в популяции, обнаруживаются пищевод Барретта, неинфекционный гепатит, пневмонии.

Физикальное обследование

Бледность и сухость кожи, холодные конечности, общая гипотермия, возможно истончение и выпадение волос, хотя у многих больных парадоксально остаются густые волосы. «Заеды» в углах рта, поражение зубной эмали (если пациент вызывает рвоту). Выраженная недостаточность или практически полное отсутствие подкожной жировой клетчатки. ИМТ менее 17,5 кг/м² (описаны случаи снижения ИМТ вплоть до 9 кг/м²), в тяжелых случаях внешний вид крайнего истощения (кахексии) с гипотрофией мышц. Брадикардия, гипотония, запоры; возможны судороги, вызванные гипокальциемией, при остеопорозе - переломы. В терминальной стадии отмечаются физикальные симптомы, типичные для печеночной и сердечной недостаточности.

Лабораторные исследования

• Общий клинический анализ крови: снижение уровня гемоглобина.

• Биохимический анализ крови, включая электролиты: возможно повышение активности печеночных ферментов, иногда достигающее 10-кратного и более; хроническая гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфате-мия, гипомагниемия, низкие уровни тиамина и других витаминов группы В. Уровни альбумина у больных НА, в отличие от пациентов с кахексией иного генеза, как правило, нормальные. Нередко отмечается гиперхолестери-немия при нормальном содержании свободных жирных кислот.

• Гликемия: часто отмечается склонность к гипогликемии. При нарастании инсулинорезистентности, вероятно, связанной с гиперкортизолемией и поражением печени, развивается гипергликемия. Возможны аномалии секреции инсулина и развитие манифестного сахарного диабета.

• Гормоны: низкие уровни эстрогенов, андрогенов, ЛГ, ИРФ-1, ДЭА-S, леп-тина, повышение уровня кортизола, СТГ, грелина. Отсутствие подавления кортизола в малой пробе с дексаметазоном.

Инструментальные исследования

Специфичных для диагноза нервной анорексии инструментальных исследований нет. Проводят исследования, необходимые для диагностики эндокринно-

метаболических нарушений, например денситометрию для оценки состояния костной ткани (типичны остеопения, остеопороз). Для выявления дистрофии, гипоплазии и дисфункции внутренних органов могут проводиться ЭКГ, эхокардиография, эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости (печени) и малого таза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

НА дифференцируют с другими заболеваниями и состояниями, сопровождающимися снижением массы тела, такими как психогенная потеря аппетита, нервная були-мия, тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся истощением (например, опухоли мозга, болезнь Крона, синдром кишечной мальабсорбции, туберкулез и т.д.). Важным дифференциально-диагностическим критерием, прежде всего для исключения первичной соматической патологии, является высокий уровень психической и физической активности больных НА и длительное отсутствие у них астенических явлений, несмотря на дистрофию и полиорганную дисфункцию.

НА может быть синдромом при других психических заболеваниях, в частности, при шизофрении.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Эндокринные нарушения у больных НА следует дифференцировать с гипого-надизмом, гипотиреозом, гиперкортицизмом, гипогликемиями иной этиологии, остеопорозом другой этиологии, а также с болезнью Симмондса (пангипопитуи-таризмом).

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Атипичная нервная анорексия, рестриктивный тип. Гипогонадотропный гипо-гонадизм, вторичная аменорея.

ЛЕЧЕНИЕ Цели лечения

Цель лечения - восстановление нормальной массы тела, устранение вторичных эндокринных и метаболических нарушений, максимально возможная коррекция психологических проблем и личностных особенностей, социальная адаптация.

Показания к госпитализации

Начальное лечение НА, а также лечение рецидивов в подавляющем большинстве случаев целесообразно проводить в условиях психиатрического стационара. Первые недели от начала восстановления статуса питания проводятся под тщательным наблюдением и мониторнигом ЭКГ и уровней электролитов в сыворотке в условиях стационара в связи с высоким риском развития аритмий, делирия и острой энцефалопатии. При отсутствии добровольного согласия больного на госпитализацию он может быть госпитализирован в недобровольном порядке в соответствии с Законом о психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании № 3185-I от 2 июля 1992 г. (статьей 29 «Основания для госпитализации в психиатрический стационар в недобровольном порядке», пунктом «в»: существенный вред здоровью вследствие ухудшения психического состояния, если лицо будет оставлено без психиатрической помощи).

При наличии тяжелой кахексии с признаками органной недостаточности больного госпитализируют по витальным показаниям в отделение реанимации/интенсивной терапии психиатрической (предпочтительно) или общесоматической больницы. Выписка пациента из стационара, не дожидаясь стабилизации массы тела, ассоциирована с ухудшением прогноза.

Немедикаментозное лечение

• Восстановление состояния питания должно проводиться медленно и постепенно во избежание резких электролитных колебаний и перегрузки жид-

костью. При угрожающей жизни кахексии целевая прибавка массы тела не должна превышать 130-180 г/сут (!). Предпочтительно пероральное питание или (только в первые дни) энтеральное питание через желудочный зонд. К парентеральному питанию прибегают только в случае крайне тяжелого состояния пациентов. Белки и жиры представляют меньшую опасность в плане развития синдрома восстановления питания, чем углеводы.

Медикаментозная терапия

• Первый этап лечения - постепенное восстановление массы тела, коррекция дефицита электролитов, витаминов. Восстановление уровня фосфора должно начинаться рано и быть направлено на поддержание уровня фосфата в сыворотке выше 3 мг/дл. На этапе восстановления статуса питания парентерально назначают препараты витаминов группы В (особенно тиамин), аскорбиновую кислоту, по показаниям - другие витамины. Несмотря на нетипичность дефицита витамина D, он должен быть назначен перорально до достижения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке более 30 нг/мл во избежание дальнейших нарушений обмена в костной ткани. Хотя большинство эндокринных нарушений при НА исчезают после восстановления массы тела, низкий рост, остеопороз и бесплодие могут сохраняться длительное время. Истинное прекращение аменореи у данных больных возможно только при достижении ими массы тела, при которой она ранее возникла («весовой порог менструации»). Обычно менструальный цикл восстанавливается в пределах 12 мес после достижения 90% от нормальной для роста пациентки массы тела. Если назначать заместительную гормональную терапию задолго до восстановления массы тела, то при отмене гормональных препаратов вновь возникает аменорея.

Второй этап лечения - коррекция эндокринных и метаболических нарушений, которые сохраняются после восстановления массы тела. В основном это нарушения менструального цикла, бесплодие и остеопения/остеопороз. Для восстановления менструального цикла назначают заместительную терапию эстрогенами: подросткам - трансдермально, взрослым - перорально. Для восстановления МКП также применяют эстрогены, бисфосфонаты, изучается возможность применения рекомбинантного ИФР-1 и менатетренона (витамина K_2).

Показания к консультации других специалистов

Консультация психиатра показана при любом подозрении на НА. В процессе лечения целесообразна консультация диетолога для пищевой реабилитации. При наличии лабораторных и/или клинических признаков поражения печени или других органов ЖКТ - консультация гастроэнтеролога. Для исключения других причин аменореи в ходе первичного обследования показана консультация гинеколога, в дальнейшем, если на фоне прибавки массы тела менструальный цикл не восстанавливается, - гинеколога-эндокринолога.

Примерные сроки нетрудоспособности

Варьируют от 1 до 3-6 мес и более в зависимости от длительности госпитализации в психиатрический стационар, тяжести исходной кахексии и ответа на лечение.

Дальнейшее ведение

Больным НА также показано длительное амбулаторное наблюдение психиатра, психотерапевта, при необходимости - длительные и повторные курсы лечения психофармакологическими средствами и психотерапии (когнитивно-поведенческой, семейной психотерапии).

Информация для пациента

НА - угрожающее здоровью и жизни заболевание, которое выражается в намеренном снижении веса тела до уровня ниже критического с последующим нарушением функции половых желез (нарушение менструального цикла, невозможность беременности) и других эндокринных органов, повышением ломкости костей, поражением внутренних органов, что в отсутствие своевременного лечения может привести к летальному исходу. Необходимо обратиться к психиатру в следующих случаях: 1) если ваш индекс массы тела меньше 17,5 кг/м²; 2) если для снижения или поддержания желаемой массы тела вы длительно и резко ограничиваете себя в пище, либо вызываете рвоту, регулярно принимаете слабительные или мочегонные, либо занимаетесь

https://t.me/medicina_free

чрезмерными физическими нагрузками; 3) если одновременно со снижением массы тела у вас прекратились менструации или если их никогда не было на фоне низкой массы тела.

ПРОГНОЗ

Около трети больных НА не отвечают на лечение, включая стационарное. Частота рецидивов после выписки из стационаров составляет не менее 30%. Возможно, раннее начало анорексии прогностически более благоприятно, чем ано-рексия с поздним началом. Смертность при НА достигает 20%. Общая смертность (по любым причинам) больных НА в 5,2 раза выше аналогичного показателя среди женщин в возрасте 15-34 лет в общей популяции, а смертность от суицида - в 18,1 раза выше. Наиболее частые причины смерти - инфекции, отек легких, нарушения электролитного баланса, сердечная и дыхательная недостаточность, в том числе при синдроме восстановления питания, аспирация пищевых масс при кормлении через зонд, печеночная недостаточность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бобров А.Е. Психопатологические аспекты нервной анорексии // Альманах клинической медицины. - 2015. Февраль, спецвыпуск 1. - С. 13-23.

2. Коркина М.В., Цивилько М.А., Марилов В.В. Нервная анорексия. - М.: Медицина,

1986.-176 с.

3. Чуркин А.А., Мартюшов А.Н. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. - М.: «Триада-Х», 1999. - 232 с.

4. Abed J., Judeh H., Abed E. et al. «Fixing a heart»: the game of electrolytes in anorexia nervosa // Nutr. J. - 2014.- Vol. 13.- P. 90.

5. Al-Asadi A.M., Klein B., Meyer D. Multiple Comorbidities of 21 Psychological Disorders and Relationships With Psychosocial Variables: A Study of the Online Assessment and Diagnostic System Within a Web-Based Population // J. Med. Internet Res. - 2015.-

Vol. 17. - N. 3. -P. e55.

6. Bulik C. M., Sullivan P.F., Tozzi F. et al. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa // Arch.Gen. Psychiatry. - 2006. - Vol. 63. - N 3. - P. 305-312.

7. Keshaviah A., Edkins K., Hastings E.R., et al. Re-examining premature mortality in anorexia nervosa: a meta-analysis redux // Compr. Psychiatry. - 2014. Vol. 55. - N 8. -

P. 1773-1784.

8. Miller K.K. Endocrine Dysregulation in Anorexia Nervosa Update // J. Clin. Endocrinol.

Metab. - 2011. - Vol. 96. - N. 10. -P. 2939-2949.

9. Misra M., Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa // Lancet Diabetes

Endocrinol. - 2014. - Vol. 2- N 7. - P. 581-592.

10. Racine S.E., Wildes J.E. Emotion dysregulation and anorexia nervosa: an exploration of the role of childhood abuse // Int. J. Eat Disord. - 2015 Jan. - Vol. 48. - N 1. - P. 55-58.

11. Schlegl S., Quadflieg N., Löwe B. et al. Specialized inpatient treatment of adult anorexia nervosa: effectiveness and clinical significance of changes // BMC Psychiatry. -

2014. - Vol. 14. - P. 258.

12. Usdan L.S., Khaodhiar L., Apovian C.M. The endocrinopathies of anorexia nervosa // Endocr. Pract. - 2008. -Vol. 14. - N 8. - P. 1055-1063.

Глава 13. Болезни щитовидной железы

СИНДРОМ ГИПОТИРЕОЗА

Свириденко Н.Ю., Абрамова Н.А.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипотиреоз - клинический синдром, вызванный стойким дефицитом гормонов щитовидной железы или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

КОД ПО МКБ-10

• E02.0-E03.9.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность гипотиреоза зависит от возраста, пола, уровня потребления йода. Частота манифестного гипотиреоза в популяции составляет 0,2-2,0%, субклинического - до 10% у женщин и до 3% у мужчин. Наибольшей частоты гипотиреоз достигает среди женщин старшей возрастной группы, где показатель распространенности увеличивается до 12%. Согласно результатам крупного попу-ляционного исследования *National Health and Nutrition Examination Survey III,* 2002, распространенность гипотиреоза у 17 353 жителей США старше 12 лет составила 4,6% (0,3% - манифестный, 4,3% - субклинический). В группе лиц старше 70 лет частота гипотиреоза достигала 14%. По данным Фрамингемского исследования, из 2139 обследованных пациентов (892 мужчины и 1256 женщин) старше 60 лет субклинический гипотиреоз наблюдался у 126 пациентов (5,9%), причем среди женщин - почти в два раза чаще. По данным 20-летнего Викгемского исследования *(Whickham Survey,* Великобритания), частота новых случаев спонтанного гипотиреоза составила у женщин 3,5 случаев на 1000 человек в год, а гипотиреоза в результате радикального лечения тиреотоксикоза - 0,6 случаев на 1000 человек в год. Длительное наблюдение за больными субклиническим гипотиреозом показало, что при наличии тиреоидных антител риск развития явного гипотиреоза составляет 5% в год. При эпидемиологических

https://t.me/medicina_free

исследованиях субклинический гипотиреоз встречается чаще, чем манифестный, но в клинической практике реже диагностируется.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭТИОЛОГИЯ ГИПОТИРЕОЗА

• Первичный гипотиреоз.

◊ Разрушение или недостаток функционально активной ткани щитовидной

железы:

- хронический АИТ;

- оперативное удаление щитовидной железы; - терапия радиоактивным ^{131}I;

- транзиторный гипотиреоз при подостром, послеродовом и молчащем

(«безболевом») тиреоидите; - агенезия и дисгенезия щитовидной железы. ◊ Нарушение синтеза тиреоидных гормонов:

- врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов; - тяжелый дефицит или избыток йода;

- медикаментозные и токсические воздействия (тиреостатические препараты, литий, калия перхлорат и др.).

• Центральный (гипоталамо-гипофизарный, вторичный и третичный) гипотиреоз.

◊ Разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и/или тиро-либерин:

- опухоли гипоталамо-гипофизарной области;

- травматическое или лучевое повреждение (хирургические операции, протонотерапия);

- сосудистые нарушения (ишемические или геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии);

- инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулез, ги-стиоцитоз);

- хронический лимфоцитарный гипофизит;

- врожденные нарушения (гипоплазия гипофиза, септооптическая дис-плазия).

◊ Нарушение синтеза ТТГ и/или тиролиберина:

- мутации, затрагивающие синтез рецептора тиролиберина, β-субъеди-ницы ТТГ;

- медикаментозные и токсические воздействия.

• **Тканевой гипотиреоз (транспортный, периферический)** - возникает вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов и включает:

◊ генерализованную резистентность к гормонам щитовидной железы; ◊ частичную (гипофизарную) резистентность к тиреоидным гормонам; ◊ инактивацию циркулирующих T_3 и T_4 или ТТГ. Снижение уровня тиреоидных гормонов в организме вызывает нарушение функционирования различных органов и систем. Выраженность этих изменений будет зависеть от степени тяжести гипотиреоза.

Первичный гипотиреоз по степени тяжести классифицируется на субклинический, манифестный и осложненный (табл. 13.1).

ПАТОГЕНЕЗ

При дефиците тиреоидных гормонов, необходимых для нормального функционирования практически каждой клетки, развиваются тяжелые изменения всех без исключения органов и систем. При тяжелом гипотиреозе развивается муцинозный отек (микседема) вследствие избыточного накопления в интерсти-циальных тканях гиалуроновой кислоты и других гликозаминогликанов, которые

Таблица 13.1. Классификация первичного гипотиреоза по степени тяжести

Степень тяжести	Лабораторные изменения	Клиническая картина
Субклинический	ТТГ повышен, св. T_4 в норме	Бессимптомное течение или только неспецифические симптомы
Манифестный	ТТГ повышен, св. T_4 снижен	Присутствуют характерные симптомы гипотиреоза, возможно и бессимптомное течение
Осложненный	ТТГ повышен, св. T_4 снижен	Развернутая клиническая картина гипотиреоза. Отмечают тяжелые осложнения: полисерозит, сердечную недостаточность, энцефалопатию, микседематозную кому и др.

из-за гидрофильности задерживают избыток воды. Аккумуляция гликозамино-гликанов, наиболее вероятно, обусловлена выпадением ингибирующих эффектов тиреоидных гормонов на синтез фибробластами гиалуроновой кислоты, фибро-нектина и других структур коллагена.

Обмен веществ. При гипотиреозе происходит снижение потребления кислорода тканями, снижение расходования энергии и утилизации энергетических субстратов. Уровень основного обмена может снижаться на 35-40%. Все это в сочетании со снижением аппетита может привести к умеренной прибавке веса. При гипотиреозе происходит снижение синтеза и метаболизма белка, при этом у большинства пациентов отмечается положительный азотистый баланс и повышение содержания сывороточного альбумина. Наблюдается также снижение кишечной абсорбции глюкозы, которое обусловливает низкий гликемический пик в ОГТТ. В соответствии с этим отмечается снижение и отсроченность пикового уровня инсулина в ответ на нагрузку декстрозой (глюкозой•). При гипотиреозе развиваются атерогенные изменения липидного обмена, а также гиперлипидемия IIa или IIb по Фридериксону. Для гипотиреоза характерно одновременное снижение как синтеза жирных кислот, так и липолиза. Повышение уровня холестерина связано в большей степени с замедлением метаболизма, чем с его синтезом. Прежде всего увеличивается уровень холестерина ЛПНП, так как подавляется экспрессия T_3-зависимого рецептора ЛПНП гепатоцитов. Выраженность нарушений липидного обмена обратно пропорциональна уровню T_4 и прямо пропорциональна уровню ТТГ. В настоящее время

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

определенную роль в развитии атеросклероза, артериальных и венозных тромбоэмболий отводят гомоцистеину, содержание которого при гипотиреозе повышено.

Нервная система. У пациентов с длительно существующим тяжелым гипотиреозом были выявлены атрофия нейронов, глиоз, фокусы дегенерации, а также скопление муцинозного материала и круглых гликогеновых телец (нейрональные микседематозные тельца). При гипотиреозе наблюдают нарушение обмена и продукции ряда медиаторов. Депрессию, развивающуюся как при субклиническом, так и при манифестном гипотиреозе, связывают со снижением активности в ЦНС 5-гидрокситриптамина.

Опорно-двигательная система. Изменения характеризуются замедлением костного ремоделирования, наличием гипотиреоидной рабдомиопатии, генерализованной гипертрофии скелетной мускулатуры, сочетающейся с умеренной мышечной слабостью и медлительностью в движениях (синдром Хоффмана).

Сердечно-сосудистая система. Тиреоидные гормоны оказывают положительный инотропный и хронотропный эффекты на сердце и повышают потребление миокардом кислорода. T_3 снижает системное сопротивление за счет расширения резистивных артериол на периферии. При гипотиреозе возникает брадикардия

и мягкая АГ. Происходит снижение ударного объема, ЧСС, сократимости миокарда и сердечного выброса. Однако сердечная недостаточность возникает только при тяжелом гипотиреозе, так как одновременно со снижением объема циркулирующей крови снижается и потребность в кислороде. Причинами увеличения сердца при гипотиреозе считают гипертрофию миокарда, уменьшение сократимости миокарда и, как следствие, удлинение мышечных волокон, увеличение объема интерстициальной жидкости, нарушение синтеза миозина. На фоне нагрузочных проб при гипотиреозе можно обнаружить изменения на ЭКГ, характерные для ИБС, что связано с тканевой гипоксией в результате снижения доступности кислорода, а не с изменениями коронарных артерий.

Система дыхания. При гипотиреозе наблюдают снижение максимальной емкости легких и вентиляционного ответа на CO_2. Основной причиной альвеолярной гиповентиляции считается слабость мышц диафрагмы.

ЖКТ. Наблюдается снижение аппетита (иногда анорексия), что связано со снижением потребности в энергетических субстратах на фоне снижения метаболизма. Запоры объясняются замедлением перистальтики кишечника и уменьшением поступающей пищи. При гипотиреозе снижается сократимость и возникает диски-незия желчного пузыря и желчных протоков, что ведет к образованию камней.

Выделительная система и водно-солевой обмен. В связи со снижением сердечного выброса и объема циркулирующей крови объем почечного кровотока и СКФ снижены, что ведет к повышению уровня креатинина. Для гипотиреоза характерна задержка в организме натрия из-за связывания с внеклеточными мукополисахаридами. Уровень сывороточного натрия снижается из-за синдрома неадекватной продукции АДГ, что ведет к гипоосмолярности.

Репродуктивная система. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к изменению синтеза, транспорта, метаболизма и периферических эффектов половых гормонов. Характерно снижение уровня общего тестостерона и эстрадиола за счет снижения секс-стероид-связывающего глобулина. Гиперпродукция тиреотропин-рилизинг гормона при первичном гипотиреозе ведет к повышению секреции как ТТГ, так и пролактина. Дефицит T_4 нарушает образование дофамина - вещества, необходимого для нормального пульсового выделения ЛГ. Нередко первичный гипотиреоз сочетается с синдромом галактореи-аменореи и нарушениями в репродуктивной сфере. При обследовании у таких больных выявляется повышенный уровень пролактина и признаки микроили макроаденомы гипофиза. Патогенез развития данного синдрома связан с увеличением синтеза тиролиберина в ответ на гипотироксинемию и его стимулирующим действием на секрецию про-лактина. Лакторея как симптом первичного гипотиреоза встречается примерно у 5% больных и у 65% женщин с вторичной аменореей и бесплодием. Сочетание первичного гипотиреоза с лактореей и аменореей выделено в литературе в особую форму, известную под названием синдрома Van Wyk-Hennes-Ross. Послеродовый тиреои-дит с гипотиреозом также может сопровождаться лактореей и аменореей. У девочек с некомпенсированным гипотиреозом встречается ювенильный вариант синдрома, описанный Van Wyk и Grumbach, который в отличие от обычного варианта сопровождается макромастией, лактореей, преждевременными менархе и меноррагией, при отсутствии полового оволосения и задержки «костного возраста».

Система крови и гемостаза. Причиной анемии при гипотиреозе может быть снижение костно-мозгового кроветворения в результате дефицита тиреоидных гормонов, а также последствия мено- и метроррагий. Нарушения тромбоцитарно-го ростка ведут к снижению агрегации тромбоцитов, что в сочетании со снижением в плазме уровня факторов VIII и IX, а также с повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Классические симптомы гипотиреоза: быстрая утомляемость, сонливость, выраженная сухость кожных покровов, выпадение волос, замедленная речь, отечность лица, пальцев рук, нижних конечностей, запоры, снижение памяти, зябкость, охриплость голоса, депрессивное состояние, нарушение менструального цикла, бесплодие и т.д. - достаточно неспецифичны и могут присутствовать при заболеваниях другой этиологии. Нередко больные гипотиреозом годами лечатся у врачей разных специальностей, пока их не направят к эндокринологу. Кроме того, симптомы гипотиреоза часто «маскируются» под другую патологию.

К «маскам» гипотиреоза можно отнести следующие проявления:

• **гастроэнтерологические:** запоры, дискинезия желчных путей, желчнокаменная болезнь, хронический гепатит («желтуха» в сочетании с повышением уровня печеночных трансаминаз);

• **кардиологические:** диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард;

• **респираторные:** синдром апноэ во сне, плевральный выпот «неясного» гене-за, «хронический ларингит»;

• **неврологические:** туннельные синдромы: синдром карпального канала, синдром канала малоберцового нерва;

• **ревматологические:** полиартрит, полисиновит, прогрессирующий остеоар-троз (часто соседствуют с неврологическими «масками»);

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

- **гинекологические:** при явном гипотиреозе часто наблюдают различные нарушения менструального цикла, такие как аменорея, полименорея, гиперменорея, меноррагия, дисфункциональные маточные кровотечения (определение уровня ТТГ входит в обязательный алгоритм исследований при женском бесплодии);
- **гематологические:** нормохромная нормоцитарная, гипохромная железоде-фицитная или макроцитарная B_{12}-дефицитная анемия;
- **психиатрические:** депрессия, деменция.

Неспецифичность клинической картины, нарушения функции различных органов и систем, маскирующие основные проявления болезни, пожизненная заместительная терапия формируют, с одной стороны, представление о гипотиреозе как о тяжелом заболевании, с другой стороны, достаточно простая гормональная диагностика и адекватное лечение позволяют предупредить развитие серьезных осложнений, обеспечить профилактику раннего развития атеросклероза и инфаркта миокарда, улучшить репродуктивное здоровье, повысить качество и продолжительность жизни пациента.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ

В подавляющем большинстве случаев гипотиреоз является первичным, т.е. обусловленным поражением щитовидной железы. Вторичный гипотиреоз встречается значительно реже, он связан с патологией гипоталамо-гипофизарной области. Достаточно редко встречается тканевой или периферический гипотиреоз, обусловленный резистентностью тканей к тиреоидным гормонам или нарушением транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов. Отдельно выделяют врожденные формы гипотиреоза, уровень поражения при которых также может быть первичным, центральным, периферическим. Как правило, гипотиреоз носит перманентный характер, однако при ряде заболеваний щитовидной железы он может быть и транзиторным. В этой связи большое значение в постановке диагноза отдается лабораторной диагностике гипотиреоза.

Диагностика первичного гипотиреоза. Современная лабораторная диагностика гипотиреоза основана на определении уровня ТТГ и св. T_4. Приоритет

тестирования в диагностике гипотиреоза отдается прежде всего определению ТТГ. Определение T_3 для диагностики гипотиреоза не имеет дополнительного значения. По результатам исследования выделяют две формы гипотиреоза: манифестный (ТТГ повышен, св. T_4 снижен) и субклинический (ТТГ повышен, св. T_4 норма).

Диагностика вторичного гипотиреоза. Развитие вторичного гипотиреоза может быть связано с патологией гипофиза вследствие разрушения опухолью, оперативным вмешательством, облучением или нарушением кровообращения, либо с патологией гипоталамо-гипофизарной области. Вторичный гипотиреоз редко бывает изолированным. Как правило, он сопровождается дефицитом других тропных гормонов гипофиза, в частности АКТГ, ФСГ, пролактина и соответствующими клиническими проявлениями. В ряде случаев вторичный гипотиреоз может сопровождаться клиникой несахарного диабета вследствие недостаточности АДГ. Диагностика вторичного гипотиреоза основана на определении пониженного уровня св. T_4. Уровень ТТГ при вторичном гипотиреозе может быть пониженным, нормальным или даже превышать верхнюю границу нормы, при этом его биологическая активность будет снижена.

Диагностика периферического гипотиреоза. Периферический гипотиреоз встречается достаточно редко. Его развитие обусловлено резистентностью к тире-оидным гормонам. В основе патогенеза резистентности к тиреоидным гормонам лежат дефекты рецепторов к тиреоидным гормонам и нарушение отрицательной обратной связи функции щитовидной железы и гипофиза. Выделяют две формы резистентности к тиреоидным гормонам: генерализованную и изолированную (гипофизарную). Характерным для генерализованной формы резистентности к тиреоидным гормонам является повышенный уровень св. T_3 и св. T_4 в сочетании с нормальным или увеличенным уровнем ТТГ и клиникой эутиреоза или гипотиреоза. Гипофизарная резистентность к тиреоидным гормонам сопровождается повышенным уровнем св. T_3 и св. T_4 в сочетании с нормальным или увеличенным уровнем ТТГ и клиникой тиреотоксикоза. При проведении дифференциальной диагностики между первичным гипотиреозом и резистентностью к тиреоидным гормонам необходимо повторить исследование гормонов для исключения технической погрешности при проведении теста. Если в повторных анализах сохраняется несоответствие ТТГ и св. T_4, следует провести молекулярно-генетические исследования - *THRB (ERBA2),* экзоны 9 - 10.

Изолированное снижение содержания св. T_3 на фоне нормальных концентраций ТТГ и св. T_4 наблюдают при синдроме «эутиреоидной патологии», связанном с развитием выраженных системных и органных нарушений (инфаркт миокарда, постинфарктный период, распространенный инфекционный процесс, декомпен-сированный СД), при которых нарушается периферическое дейодирование св. T_4 в св. T_3.

Следует максимально избегать исследований функции щитовидной железы в условиях реанимационных отделений и отделений интенсивной терапии в связи с одновременным назначением большого числа препаратов, которые могут вмешиваться в обмен тиреоидных гормонов и изменять результаты анализов, воздействуя непосредственно на уровне тест-систем (например, гепарин натрия).

В табл. 13.2 приведены ЛС, влияющие на функцию щитовидной железы.

Высокие дозы йодидов подавляют высвобождение тиреоидных гормонов из щитовидной железы, вероятно, за счет подавления протеолиза. Глюкокортикоиды оказывают аналогичный эффект, который в начале сопровождается одновременным подавлением продукции ТТГ. Хроническое введение лития подавляет высвобождение тиреоидных гормонов из щитовидной железы, вероятно, в результате подавления протеолиза тиреоглобулина. Дейодиназа внешнего кольца или 5'-дейодиназа 1-го

Таблица 13.2. Наиболее важные лекарственные препараты, влияющие на функцию щитовидной железы

Механизм действия	Препараты	Эффект
Модификация продукции ТТГ гипофизом	Допамин, добутамин, глюкокортикоиды, октреотид	-
Нарушение синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов при поступлении избытка йода	Контрастные средства, амиодарон, препараты местного действия	±
Влияние на синтез или высвобождение тиреоидных гормонов	Литий, глюкокортикоиды, аминоглутетимид	-
Подавление T_4-T_3 5'-дейодирования	Амиодарон, глюкокортикоиды, β-адреноблокаторы[i], контрастные средства (йопаноевая кислота[p], йопадат[p])	-
Модификация иммунного ответа	Интерлейкин-1, интерферон альфа, γ-интерферон, моноклональные антитела	±

https://t.me/medicina_free

Изменение связывания T_4 и T_3 с белками плазмы	Изменение уровня T_4-связывающего глобулина	Эстрогены, героин, метадон, клофибрат, фторурацил (5-фторурацил•), перфеназин, тамоксифен	+
	Вытеснение T_4 и T_3 из связи с белками	Фуросемид, салицилаты, фенитоин, карбамазепин, НПВс, гепарин натрия[2]	-
Вытеснение тканевого пула T_4		Алкилирующие агенты, оральные холецисто-графические препараты	+
Модификация действия тиреоидных гормонов		Амиодарон, фенитоин	±
Усиление клиренса T_4 и T_3		Барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, сертралин, флуоксетин, дотие-пин	+
Нарушение кишечной абсорбции T_4		Алюминия гидрохлорид, железа сульфат, холестирамин, колестипол, сукральфат, препараты сои, каексалат	-

(-) - подавление; (+) - стимуляция; (±) - эффект зависит от функции щитовидной железы.

[1] В сочетании с мембраностабилизирующим эффектом, например, пропранолол.

[2] Нарушение развивается при определении уровня тиреоидных гормонов *in vitro* после назначения гепарина натрия *in vivo*.

типа, которая преимущественно находится в печени, почках, щитовидной железе и в сердце, является селенопротеином, катализирующим периферическую конверсию T_4 в T_3 и реверсивный T_3 в 3,3'Т2. Различные β-адреноблокаторы отличаются по своим эффектам на 5'-дейодирование тиреоидных гормонов. Пропранолол в высоких дозах уменьшает продукцию T_3 *in vitro* и *in vivo*. Такой T_3-снижающий эффект не характерен для других β-адреноблокаторов, таких как атенолол и мета-пролол. Ряд йодсодержащих соединений, включая амиодарон и контрастные оральные препараты для холецистографии, подавляют активность 5'-дейодиназы как 1-го, так и 2-го типа, что приводит к уменьшению образования T_3 в гипофизе и, таким образом, к небольшому повышению уровня ТТГ в сыворотке, которое, как правило, не выходит за пределы нормальных значений. Воздействуя на активность дейодиназы 1-го типа, амиодарон обусловливает уменьшение сывороточного уровня T_3 и повышение реверсивного T_3, что часто сочетается с повышением уровня T_4 и связывается с уменьшением его клиренса. Эндогенные и экзогенно вводимые эстрогены могут влиять на результаты исследования функции щитовидной железы, повышая уровень общего T_4 за счет увеличения уровня T_4-связывающего глобулина, при этом уровень свободного T_4 остается в пределах нормы. В ответ на повышение уровня связывающих белков вначале имеется тенденция к снижению уровня свободной фракции тиреоидных гормонов, что приводит к транзиторному усилению продукции ТТГ и восстановлению базального уровня свободного T_4 за счет увеличения общей фракции гормона. Однако уровень св. T_4 оказывается ниже исходного. Уровень метаболизма T_4 остается неизменным, но при этом увеличивается его экстрацеллюлярный пул. Связывание T_3 изменяется аналогичным образом. Определение уровней св. T_4 и св. T_3 позволяет избежать возможных проблем, связанных с изменением уровня T_4-связывающего глобулина. Печеночный метаболизм T_4 и T_3 может усиливаться препаратами, стимулирующими систему цитохрома Р450, опосредованно через рецепторы, относящиеся к надсемейству стероидных и тирео-идных рецепторов гормонов. Помимо уже известных препаратов, которые оказывают этот эффект, таких как рифампицин, фенитоин, карбамазепин и барбитураты, указанными свойствами могут обладать антибиотики, психотропные препараты, ксенобиотики, не использующиеся как лекарства. Результаты лабораторных исследований, изучающих функцию щитовидной железы, в наибольшей степени могут быть изменены при назначении сразу нескольких препаратов. Например, при одновременном назначении фуросемида и допамина может развиться выраженная гипотироксинемия. Фуросемид, вводимый в большой дозе, вытесняет T_4 из связи с T_4-связывающим глобулином, ускоряя тем самым его клиренс, тогда как назначение допамина приводит к подавлению нормального секреторного ответа ТТГ на гипотироксинемию. После отмены допамина уровень ТТГ может транзиторно повыситься до супранормальных значений, что может быть ошибочно трактовано как первичный гипотиреоз. В дальнейшем наблюдается спонтанная нормализация уровней T_4 и ТТГ. Комбинация рифампицина, который усиливает клиренс T_4 с глю-кокортикоидами, подавляющими секрецию ТТГ, может сопровождаться аналогичными сдвигами. Введение таких цитокинов, как интерферон альфа, интерферон гамма, интерлейкин-1, интерлейкин-2, фактор некроза опухолей и гранулоцитар-ный колониестимулирующий фактор, может сопровождаться развитием гипотиреоза или тиреотоксикоза. Указанные изменения чаще носят транзиторный характер и исчезают спустя несколько месяцев после прекращения лечения. На фоне лечения хронического гепатита С интерфероном альфа описано развитие как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза, при этом гипотиреоз встречается примерно в 6% случаев, тогда как повышенные титры антител к тиропероксидазе определяются в каждом пятом случае. Факторами риска развития гипотиреоза являются женский пол, назначение высоких доз препарата, продолжительное лечение, наличие антител к щитовидной железе до начала лечения и сочетанное назначение интерлейкина-2. Более чем в половине случаев гипотиреоз спонтанно разрешался после прекращения лечения. В регионах с достаточным йодным обеспечением наиболее часто на фоне приема амиодарона развивается гипотиреоз, обычно при наличии исходной аутоиммунной патологии щитовидной железы. Стандартная заместительная терапия с использованием T_4 эффективна, но может понадобиться ее некоторая модификация в связи с имеющимся заболеванием сердца или из-за способности амиодарона снижать клиренс T_4 и повышать сывороточный уровень ТТГ.

Клинический анализ крови

Нормоили гипохромная анемия, в ряде случаев B_{12}-дефицитная анемия.

Биохимический анализ крови

Повышение уровня холестерина, ЛПНП, триглицеридов (чаще гиперлипидемия IIa или IIb по Фридериксену), увеличение уровня креатинина, гипонатриемия, гипоосмолярность, снижение клубочковой фильтрации, повышение содержания

в крови ферментов (креатининфосфокиназы, аспартат-трансаминазы, лактатдеги-дрогеназы).

Инструментальные исследования

ЭКГ: Уменьшение числа сердечных сокращений, низкий вольтаж зубцов, сглаженный или отрицательный зубец Г, отклонение электрической оси сердца влево, удлинение интервалов *P-R*, Q-T, расширение комплекса *QRS*.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Йододефицитный гипотиреоз. Первичный гипотиреоз вследствие дефицита йода развивается при крайней степени йодной недостаточности, когда уровень потребления йода не превышает 20 мкг в сутки. В районах легкого и умеренного йодного дефицита развитие йододефицитного гипотиреоза маловероятно, однако во время беременности в связи с активным плацентарным дейодированием T_4 и увеличением почечного клиренса йода возможно развитие относительной гестационной гипотироксинемии. Известно, что при нормальном уровне потребления йода продукция T_4 во время беременности должна

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

увеличиться примерно на 30-50%. Однако в условиях йодного дефицита щитовидная железа беременной не может обеспечить такой функциональный подъем и, соответственно, удовлетворить возросшие потребности организма в тиреоидных гормонах. Относительная гестационная гипотироксинемия неблагоприятно сказывается на становлении функций мозга и в дальнейшем на коэффициенте умственного развития IQ.

Послеоперационный гипотиреоз. При проведении оперативных вмешательств на щитовидной железе гипотиреоз часто является планируемым исходом, а не осложнением лечения и имеет прямую зависимость от объема оперативного вмешательства. Гипотиреоз, развившийся в первые месяцы после резекции щитовидной железы, гемиструмэктомии, может иметь транзиторный характер. О стойком характере гипотиреоза можно судить через 4-6 мес после операции.

Постлучевой гипотиреоз. При проведении терапии радиоактивным йодом гипотиреоз также является планируемым исходом, а не осложнением лечения. Гипотиреоз, развившийся в первые месяцы после лечения 131I, может иметь тран-зиторный характер. О стойком характере гипотиреоза можно судить через 6 мес после облучения.

Лекарственный гипотиреоз. Развивается на фоне приема препаратов, обладающих тиреостатическим действием. К ним относятся производные имидазола [тиамазол (тирозол•), мерказолил•] и тиоурацила [пропилтиоурацил (пропи-цил•)]. В психиатрической практике для лечения маниакально-депрессивных состояний используются препараты лития, которые помимо своего психотропного действия обладают способностью блокировать аденилатциклазную систему щитовидной железы и вызывать снижение ее функции и развитие зоба.

У лиц, имеющих сопутствующую патологию щитовидной железы, прием амио-дарона может вызвать функциональные нарушения с развитием симптомов гипотиреоза. Функциональные тесты, оценивающие состояние щитовидной железы у пациентов, получающих амиодарон, имеют другой диапазон нормальных значений, чем у эутиреоидных лиц, не принимающих препарат. Установлено, что у 1/3 пациентов в процессе лечения амиодароном наблюдается повышение уровня общего и св. T_4, реверсивного T_3, уменьшение уровня св. T_3. Это обусловлено подавлением активности 5-дейодиназы I типа, нарушающей конверсию T_4 в T_3 в периферических тканях, особенно в печени. Подавление активности 5-дейодиназы может сохраняться на протяжении нескольких месяцев и после отмены препарата. Кроме того, препарат снижает проникновение тиреоидных гормонов в клетки периферических тканей. Оба механизма способствуют развитию доброкачествен-

ной формы эутиреоидной гипертироксинемии, с повышенным уровнем общего и св. T_4, реверсивного T_3, нормальным или субнормальным T_3. Эутиреоидная гипертироксинемия рассматривается как лабораторный феномен, развивающийся на фоне приема амиодарона. Это состояние не требует медикаментозной коррекции. В процессе лечения амиодароном у ряда больных может произойти изменение уровня ТТГ в сыворотке крови без клинических проявлений нарушения функции щитовидной железы. Повышение концентрации ТТГ у клинически эутиреоидных пациентов зависит как от дозы, так и от длительности приема препарата. Так при ежедневном приеме 200-400 мг амиодарона уровень ТТГ обычно находится в пределах нормы. При более высокой дозе препарата увеличение концентрации ТТГ может произойти в первые месяцы приема с последующим возвращением к норме. Распространенность гипотиреоза на фоне приема амиодарона колеблется в пределах от 6% в странах с низким потреблением йода до 13% - с высоким потреблением йода. Наиболее часто гипотиреоз встречается у пожилых и женщин, распространенность тиреоидной патологии среди которых особенно высока. У лиц с сопутствующим АИТ лечение амиодароном, как правило, ускоряет развитие гипотиреоза. Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз может быть транзиторным или постоянным, последний почти всегда связан с предшествующими нарушениями в щитовидной железе. Гипотиреоз обычно манифестирует рано, но иногда и после 18 мес лечения. Развитие гипотиреоза не сопровождается потерей антиаритмической эффективности амиодарона и не является показанием к его отмене. У пациентов без органической патологии щитовидной железы и нормальным уровнем антител к тиреоглобулину и теропероксидазе как причины гипотиреоза рассматриваются: скрытые дефекты органификации йода и синтеза тиреоидных гормонов на фоне приема фармакологических доз йода и развитие деструкции тиреоцитов с уменьшением числа функционирующих клеток.

Цитокининдуцированный гипотиреоз. Цитокины играют важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Цитокины: α-интерферон и интерлей-кин 2 используются для лечения больных с воспалительными заболеваниями, гепатитом В и С, в онкологии. Цитокины могут вызывать развитие деструктивного процесса и функциональных нарушений щитовидной железы, которые носят, как правило, транзиторный характер и проходят после отмены препарата. У пациентов, помимо лабораторных признаков гипотиреоза, может регистрироваться высокий уровень антител к тиреоидным антигенам.

Врожденный гипотиреоз. Частота его встречаемости составляет 1 случай на 3500-4000 новорожденных. Ранняя диагностика врожденного гипотиреоза стала возможной благодаря внедрению государственной системы неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз. Скрининг позволяет поставить диагноз в первые недели жизни ребенка и избежать тяжелых и необратимых последствий.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИЯМ СПЕЦИАЛИСТОВ

Рекомендуется консультация кардиолога, особенно в случае развития тяжелого (осложненного) гипотиреоза, по показаниям консультация невролога, гинеколога, психоневролога, гастроэнтеролога, гематолога.

ЛЕЧЕНИЕ

При всех формах гипотиреоза показана заместительная терапия левотирокси-ном натрия. Цель терапии гипотиреоза - клиническая и лабораторная компенсация гипотиреоза. Как правило, доза препарата подбирается индивидуально, в зависимости от тяжести гипотиреоза, возраста пациента и наличия сопутствующей кардиальной патологии. В ряде случаев у пациентов с ожирением левотирок-син натрия назначается из расчета 1,6 мкг на 1 кг идеального веса. Исследование

уровня ТТГ проводится не ранее, чем через 2 мес после подбора полной заместительной дозы препарата. В том случае, если доза была изменена в процессе лечения, определение уровня ТТГ также должно проводиться не ранее чем через 2 мес. Обычно контроль уровня ТТГ осуществляется один раз в год или при появлении признаков декомпенсации заболевания. У лиц моложе 50 лет, при отсутствии сердечно-сосудистой патологии, первоначальная доза препарата может составлять 50 мкг и более с быстрым повышением до полной заместительной. У лиц более старшего возраста следует проявлять большую осторожность, так как назначение заместительной терапии может вызвать обострение недиагностированного заболевания сердца.

Лечение больных гипотиреозом с кардиальной патологией. Увеличивая частоту и силу сердечных сокращений, тиреоидные гормоны повышают потребность миокарда в кислороде, что может в условиях коронарной недостаточности ухудшить его кровоснабжение. Лечение больных гипотиреозом и сопутствующей кардиальной патологией, особенно ИБС, следует начинать с

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

минимальных доз левотироксина натрия - 12,5-25 мкг, постепенно увеличивая дозу на 12,5-25 мкг каждые 1-2 мес до нормализации уровня ТТГ. Заместительную терапию проводят под контролем ЭКГ или мониторирования ЭКГ по Holter, не допуская при этом декомпенсации кардиальной патологии или развития аритмии. На фоне приема левотироксина натрия у большинства больных отмечается положительная динамика, которая связана с улучшением сократительной функции сердца, уменьшением периферического сопротивления и увеличением сердечного выброса. Однако у ряда больных наблюдается ухудшение течения сердечной патологии, особенно ИБС, что может препятствовать подбору полной заместительной дозы левотироксина натрия. В такой ситуации рекомендуется более медленный и длительный подбор дозы препарата с сохранением уровня ТТГ в пределах, не превышающих значений, характерных для субклинического гипотиреоза (не выше 10 мЕд/л). Если на фоне заместительной терапии произошло ухудшение течения предшествующей кардиаль-ной патологии или усиление симптомов предшествующей стенокардии, рекомендуется снизить дозу левотироксина натрия, исследовать уровень кардиоспецифиче-ских ферментов, оптимизировать лечение исходной патологии миокарда.

Лечение гипотиреоза у беременных. Материнский T_4 важен для развития плода. Исследования показали, что значения коэффициента интеллекта IQ у детей, матери которых имели некомпенсированный гипотиреоз во время беременности, были существенно ниже по сравнению с детьми, матери которых принимали адекватную дозу левотироксина натрия. Для своевременной диагностики гипотиреоза необходимо проводить исследование уровня ТТГ у всех беременных при первичном обращении или на этапе планирования беременности. При выявлении у беременной как манифестного, так и субклинического гипотиреоза ей сразу показано назначение полной заместительной дозы левотироксина натрия из расчета 2,3 мкг/кг. Если женщина до беременности принимала левотироксин натрия, доза последнего должна быть увеличена примерно на 50%. Оценка эффективности лечения гипотиреоза во время беременности должна проводиться прежде всего по уровню св. T_4, так как показатель ТТГ меняется медленно. Рекомендуется поддерживать уровень ТТГ менее 2,0 мЕд/л и уровень св. T_4 ближе к верхней границе нормы в I триместре беременности. Контроль уровня ТТГ и св. T_4 осуществляется каждые 8-10 нед. Во II и III триместрах уровень ТТГ должен быть ниже 3 мЕд/л. После родов доза левоти-роксина натрия снижается до обычной заместительной (1,6-1,8 мкг/кг).

Женщины с высокими титрами антител к тиреопероксидазе во время беременности, но с нормальным уровнем ТТГ в сыворотке должны длительно наблюдаться после родов в связи с высокой вероятностью развития послеродового тиреоидита и клинического гипотиреоза.

Лечение субклинического гипотиреоза. При субклиническом течении гипотиреоза вопрос о заместительной терапии решается индивидуально. Принимая во внимание высокую частоту дислипидемий, а также повышенный риск развития атеросклероза и инфаркта миокарда считается оправданным назначение препаратов левотироксина натрия. Прежде чем начинать лечение, следует убедиться, что субклинический гипотиреоз не носит транзиторный характер. С этой целью рекомендуется повторить исследование ТТГ и св. T_4 через 3-6 мес. Если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности, терапия левотироксином натрия в полной заместительной дозе назначается немедленно. Показаниями к назначению заместительной терапии левотироксином натрия у лиц пожилого возраста, особенно с кардиальной патологией, являются: стойкий характер субклинического гипотиреоза при уровне ТТГ ≥10 мЕд/л, или при уровне ТТГ между 5 и 10 мЕд/л и наличии сопутствующей дислипидемии.

Лечение гипотиреоза у больных с надпочечниковой недостаточностью. В практике эндокринолога нередко встречаются пациенты с поражением двух и более эндокринных желез с характерными признаками их гипоили гиперфункции. При наличии у больного полиэндокринопатии необходимо учитывать взаимное влияние протекающих патологических процессов, что может существенно изменять типичную клиническую картину заболевания, маскируя или утяжеляя проявления дисфункции отдельных желез. Аутоиммунные эндокринопатии развиваются не одновременно, поэтому следует помнить о возможности полиэндокринного синдрома при аутоиммунном поражении одной эндокринной железы и проводить целенаправленные иммунологические и гормональные исследования для раннего выявления поражения других эндокринных желез. Назначение заместительной терапии гипотиреоза при наличии дефицита глюкокортикоидов может привести к проявлению или ухудшению течения существующей НН или развитию аддисонического криза. В этой связи лечение АПС всегда начинают с назначения препаратов глюкокортикоидного и минералкортикоидного ряда и только после компенсации НН назначают препараты левотироксина натрия.

Лечение вторичного гипотиреоза. Недостаточность ТТГ редко встречается изолированно. Как правило, она сопровождается дефицитом других тропных гормонов гипофиза. Оценка адекватности заместительной терапии вторичного гипотиреоза проводится по уровню св. T_4, так как уровень ТТГ еще до назначения лечения может быть сниженным или находится в пределах нормы.

Оценка эффективности лечения гипотиреоза. Эффективность лечения гипотиреоза должна оцениваться по клиническим и лабораторным параметрам. В силу неспецифичности симптомов очень часто плохое самочувствие у пациентов сохраняется и после компенсации гипотиреоза. В связи с этим оценка адекватности заместительной терапии проводится по уровню ТТГ. Следует учесть, что прием пищи, препаратов кальция, антацидов может снижать абсорбцию лево-тироксина натрия в кишечнике и потребовать увеличения его дозы. Коррекция дозы левотироксина натрия может потребоваться и на фоне заместительной терапии эстрогенами или проведении контрацепции. У большинства пациентов контроль уровня ТТГ осуществляется один раз в год. На эффективность лечения может оказывать влияние комплаентность пациента, т.е. готовность выполнять назначения врача. Часто пациенты игнорируют рекомендации врача, сознательно занижают дозу тиреоидных препаратов или принимают препарат нерегулярно и не натощак, при этом не ставя врача в известность. В таких случаях следует путем обучения повысить мотивацию пациента к правильному и аккуратному проведению заместительной терапии. При выявлении низких показателей ТТГ на фоне приема тиреоидных препаратов следует уменьшить дозу левотироксина натрия с последующим контролем уровня ТТГ через 2-3 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анциферов М.Б., Свириденко Н.Ю. Синдром гипотиреоза: диагностика и лечение: Методические рекомендации. - М.: НПЦ ЭМП, 2005.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С. и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений: Учебно-методическое пособие. - М., 2005.

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М. и др. Диагностика, профилактика и лечение ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы // Вестник РАМН. - 2006. - №1. - С. 34-39.

https://t.me/medicina_free

4. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Заместительная терапия гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов - один гормон или два? // Проблемы эндокринологии. - 2005. - Т. 51. - №1. - С. 53-55.

5. Петунина Н.А. Использование препаратов гормонов щитовидной железы в клинической практике // Интелтек. - 2003.

6. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Голицин С.П., Бакалов С.А., Сердюк С.Е. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике: Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы // Российский кардиологический журнал. - 2012. - №2 (94). - С. 63-71.

7. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Методическое пособие для врачей / Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабирова Ф.М., Мазурина Н.В.; Под ред. проф.

Г.А. Мельниченко. - М., 2002. - 42 с.

8. Фадеев В.В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых // Проблемы эндокринологии. - 2004. - Т. 50. - №2. - С. 47-53.

9. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism // Endocrine Practice. - 2002. - Vol. 8. - N 6. - P. 458-469.

10. Baskin H., Cobin R.H., Duick D.S. et al. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism // Endocrine Practice. - 2002. - Vol. 8. - P. 457-467.

11. Biondi B., Klein I. Cardiovascular abnormalities in subclinical and overt hypothyroidism // The Thyroid and cardiovascular risk. - Stuttgart; New York, 2005. - P. 30-35.

12. Pollock M.A., Sturrock A., Marshall K. et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid functional tests within the reference range: randomized double blind placebo controlled crossover trial // B.M.J. - 2001. - Vol. 323. -

P. 891-895.

13. Stockigt J.R. Drug effects on thyroid function // Thyroid International. - 2000. - N 2.

14. Toft A.D. Thyroid hormone treatment, how and when? // Thyroid International. -

2001. - N 4. - P. 16-18.

СИНДРОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА

Свириденко Н.Ю., Абрамова Н.А.

Обычно термины «тиреотоксикоз» и «гипертиреоз» используют как синонимы. Однако они не тождественны. Гипертиреоз обозначает повышение функциональной активности щитовидной железы и является самой частой причиной развития тиреотоксикоза. При деструктивных процессах в щитовидной железе тиреотоксикоз может протекать при нормальном или сниженном синтезе тиреоидных гормонов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Тиреотоксикоз - клинический синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Тиреотоксикоз может развиться как при заболеваниях щитовидной железы, протекающих с гипертиреозом или без, так и при заболеваниях других органов или экзогенном введении тиреоидных гормонов. Редко гипертиреоз

не сопровождается тиреотоксикозом, например при периферической резистентности к тиреоидным гормонам.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основная причина тиреотоксикоза в йодобеспеченных районах - аутоиммунная болезнь Грейвса, в йододефицитных районах - функциональная автономия щитовидной железы. В 2001 г. распространенность тиреотоксикоза в России составила 18,4 случаев на 100 000 населения. Тиреотоксикоз встречается преимущественно у женщин. Частота ранее не диагностированного тиреотоксикоза среди женщин составляет 0,5%, заболеваемость - 0,08% женщин в год. В исследовании *National Health and Nutrition Examination Survey III* (1988-1994, США) манифестный тиреотоксикоз был выявлен у 0,5%, а субклинический - у 0,8% от общей популяции в возрасте от 12 до 80 лет. По данным исследования, проведенного в Дании (йододефицитный регион), распространенность многоузлового токсического зоба составила 47,3%, болезни Грейвса - 38,9%. В Исландии распространенность болезни Грейвса составила 84,4% среди всех случаев тиреотоксикоза, узлового/многоузлового зоба - 13%. В США и Англии частота новых случаев болезни Грейвса варьировала от 30 до 200 случаев на 100 тыс. населения в год, женщины болеют болезнью Грейвса в 10-20 раз чаще мужчин.

ПРОФИЛАКТИКА

Известны случаи быстрого развития тиреотоксикоза после тяжелых потрясений, например высока частота этого заболевания среди узников концлагерей и в период ведения войн. У пациентов с узловым/многоузловым зобом развитие тиреотоксикоза может быть вызвано избыточным потреблением йода, введением йодсодержащих ЛС.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По происхождению тиреотоксикоза выделяют:

• заболевания щитовидной железы:

◊ диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса);

◊ токсическая аденома (болезнь Пламмера);

◊ узловой и многоузловой токсический зоб;

◊ АИТ (тиреотоксическая фаза);

◊ подострый тиреоидит;

https://t.me/medicina_free

◊ послеродовый тиреоидит;

◊ лучевой тиреоидит;

◊ РЩЖ (высокодифференцированный);

◊ йод-индуцированный тиреотоксикоз (йод-базедов);

◊ семейный неаутоиммунный тиреотоксикоз;

• заболевания других органов:

◊ *struma ovarii* (атипично расположенная гиперфункционирующая тиреоид-ная ткань);

◊ аденома гипофиза (ТТГ-продуцирующая);

◊ гипофизарная резистентность к тиреоидным гормонам;

◊ хорионэпителиома - опухоль, выделяющая хорионический гонадотро-

пин, стимулирующий функцию щитовидной железы; ◊ искусственный тиреотоксикоз. **По патогенетическим признакам** выделяют следующие формы тиреотоксикоза.

• Тиреотоксикоз, обусловленный гиперпродукцией тиреоидных гормонов, развивается при болезни Грейвса, многоузловом токсическом зобе и некоторых других заболеваниях.

• Деструктивный тиреотоксикоз развивается в результате разрушения фолликулов щитовидной железы и выхода тиреоидных гормонов в кровяное русло. Такой патогенетический вариант тиреотоксикоза развивается при подо-стром (тиреоидит Де Кервена), послеродовом, безболевом («молчащем») и цитокининдуцированных тиреоидитах.

• Медикаментозный (экзогенный) тиреотоксикоз развивается при передозировке препаратов тиреоидных гормонов.

По особенностям поглощения ^{131}I выделяют:

• заболевания, протекающие с увеличением поглощения ^{131}I: ◊ болезнь Грейвса;

◊ многоузловой токсический зоб;

◊ ТТГ-секретирующая аденома гипофиза;

◊ трофобластическая болезнь;

• заболевания, сопровождающиеся снижением поглощения ^{131}I: ◊ подострый тиреоидит;

АИТ;

◊ экзогенный прием тиреоидных гормонов; ◊ амиодарон-индуцированный тиреоидит. По степени выраженности клинических проявлений и гормональных нарушений выделяют манифестный и субклинический тиреотоксикоз (табл. 13.3).

Таблица 13.3. Классификация тиреотоксикоза по степени выраженности клинических проявлений

Степень тяжести	**Критерии**
Субклинический тиреотоксикоз	Устанавливается на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине. Определяется сниженный (подавленный) уровень ТТГ при нормальных уровнях св. T_4 и св. T_3
Манифестный тиреотоксикоз	Имеются развернутая клиническая картина заболевания и характерные гормональные сдвиги - сниженный уровень ТТГ при высоком св. T_4 и/или св. T_3
Осложненный тиреотоксикоз	Имеются тяжелые осложнения: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, НН, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, кахексия и др.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Клинические проявления синдрома тиреотоксикоза включают поражение различных органов и систем.

• **Сердечно-сосудистая система:**

◊ постоянная (реже пароксизмальная) синусовая тахикардия; ◊ экстрасистолия;

◊ пароксизмальная (реже постоянная) мерцательная аритмия;

◊ преимущественно систолическая АГ;

◊ миокардиодистрофия;

◊ сердечная недостаточность.

• **Со стороны ЦНС:**

◊ повышенная возбудимость, плаксивость;

◊ суетливость, расстройство сна;

◊ тремор пальцев вытянутых рук, тремор всего тела.

• В тяжелых случаях может развиться тиреотоксический психоз.

• **Поражение ЖКТ характеризуется:** ◊ неустойчивым стулом;

◊ болями в животе;

◊ тиреотоксическим гепатитом.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• **Катаболический синдром:**

◊ похудание;

◊ субфебрилитет;

◊ горячая кожа;

◊ потливость;

◊ повышенный аппетит;

◊ мышечная слабость.

• **Эктодермальные нарушения:** ◊ ломкость ногтей;

◊ выпадение волос.

• **Поражение других желез внутренней секреции** может проявляться: ◊ развитием относительной НН;

◊ дисфункцией яичников вплоть до аменореи; ◊ НТГ.

Для тиреотоксикоза также характерны глазные симптомы (Кохера, Грефе, Дальримпля, Жоффруа), вызванные нарушением вегетативной иннервации глаза и развитием ретракции век.

ЭТИОЛОГИЯ

Синдром тиреотоксикоза может быть обусловлен повышенной продукцией тиреоидных гормонов щитовидной железой как в случае диффузного или узлового токсического зоба, йодиндуцированного тиреотоксикоза, ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, так и разрушением тиреоидной ткани и выходом тиреоидных гормонов в кровь (подострый, послеродовый, АИТ, амиодарониндуцированный тиреотоксикоз), либо обусловлен продукцией тиреоидных гормонов вне щитовидной железы *(struma ovarii,* функционально активные метастазы щитовидной железы).

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Развитие синдрома тиреотоксикоза чаще всего обусловлено болезнью Грейвса и функциональной автономией щитовидной железы. Функциональная автономия щитовидной железы - йододефицитное заболевание - исход длительного, продолжающегося многие десятилетия морфогенеза йододефицитного зоба. По современным представлениям в условиях йодного дефицита щитовидная железа находится под влиянием хронической гиперстимуляции, основной причиной которой является снижение интратиреоидного пула йода. Под действием ТТГ и внутриклеточных ростовых факторов тиреоидные клетки начинают расти и размножаться, что приводит к формированию на первом этапе диффузного зоба. В ткани зоба тиреоциты, обладающие наибольшей пролиферативной активностью, будут в большей степени, чем остальные клетки, отвечать на стимуляцию и более активно размножаться, образуя группы клеток, отличные от окружающей ткани, или узлы. С течением времени в результате соматических мутаций часть узлов приобретает способность функционировать автономно, т.е. независимо от ТТГ. Известно, что в районах с недостаточным потреблением йода частота автономных образований в щитовидной железе значительно выше, чем в тех, где проводится йодная профилактика. Если продукция тиреоидных гормонов автономными образованиями превышает физиологическую потребность, у больного разовьется тиреотоксикоз. Такое событие может произойти в результате естественного течения заболевания или после поступления в организм дополнительных количеств йода с йодными добавками или в составе фармакологических средств. Процесс развития функциональной автономии длится годами. Клиническая манифестация функциональной автономии происходит в основном у лиц старшей возрастной группы (после 45 лет).

Патогенез болезни Грейвса описан в соответствующей главе. Йодиндуцированный тиреотоксикоз составляет 0,2-10% всех случаев тиреотоксикоза. Заболевание развивается на фоне приема препаратов йода как у пациентов с уже имеющимися тиреоидными нарушениями (узловой/многоузловой зоб, латентно протекающая болезнь Грейвса), так и у лиц без тиреоидной патологии. Наиболее часто встречается в йододефицитных регионах. Йодиндуцированный тиреотоксикоз часто возникает в результате приема амиодарона (см. «Амиодарон-индуцированные тиреопатии»).

В некоторых случаях тиреотоксикоз развивается на фоне повышения содержания ХГЧ, имеющего структурное сходство с ТТГ и обладающего сродством к его рецепторам. У 2-3% беременных в I триместре беременности на фоне высоких концентраций ХГЧ развивается так называемый гестационный тиреотоксикоз. При пузырном заносе и хориокарциноме, особенно при повышении концентрации ХГЧ выше 300 000 ЕД/л, возможно развитие трофобластического тиреотоксикоза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностический алгоритм (табл. 13.4).

Таблица 13.4. Дифференциальная диагностика болезни Грейвса и функциональной автономии щитовидной железы

Болезнь Грейвса	**Функциональная автономия щитовидной железы**
Аутоиммунное заболевание	Йододефицитное заболевание
Чаще диффузное увеличение щитовидной железы, в 10% случаев зоб отсутствует	Чаще многоузловой зоб
Молодой возраст (20-40 лет)	Возрастная группа старше 45-50 лет
Короткий анамнез	Длительный анамнез эутиреоидного зоба
Клинически явная ЭОП в 50% случаев	Не бывает ЭОП, хотя могут отмечаться глазные симптомы тиреотоксикоза
Часто манифестная клиника	Часто субклинический вариант
В большинстве случаев выявляются антитела к ткани щитовидной железы (наиболее чувствительные и специфичные антитела к рецептору ТТГ)	Антитела к ткани щитовидной железы, как правило, отсутствуют
Диффузное усиление захвата ^{99m}Tc при сцинтиграфии щитовидной железы	Зоны повышенного накопления ^{99m}Tc («горячие» узлы)

https://t.me/medicina_free

Стойкая ремиссия после консервативной терапии у 25-30% пациентов	Тиреостатическая терапия только купирует тиреотоксикоз на время приема препаратов, бесперспективна для достижения стойкой ремиссии

АНАМНЕЗ

При болезни Грейвса, в отличие от многоузлового токсического зоба, симптомы тиреотоксикоза развиваются и прогрессируют довольно быстро. У пожилых пациентов симптомы тиреотоксикоза выражены слабо. В клинической картине доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиения, нарушения сердечного ритма, симптомы недостаточности кровообращения. У 20% больных тиреотоксикоз манифестирует впервые возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий. Глазные симптомы, как правило, отсутствуют. Часто эти больные страдают сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, патологией пищеварительного тракта, неврологическими заболеваниями, что значительно затрудняет диагностику.

Симптомы, характерные для подострого тиреоидита, возникают через 5-6 нед после перенесенной инфекции. Наблюдают отчетливую сезонность заболевания (осень-зима).

Необходимо уточнить, принимал ли пациент препараты йода в любом виде [йодсодержащие витамины, пищевые добавки, йод + [калия йодид + глицерол] (люголя раствор с глицерином•), йодсодержащие антиаритмические препараты, рентгенографические исследования с введением йодсодержащих контрастных веществ и т.д.].

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При физикальном обследовании отмечают следующие симптомы:

• горячая кожа, повышенная потливость;

• ониходистрофия;

• иногда при болезни Грейвса на отдельных участках кожи депигментирован-ные очаги (витилиго);

• тремор пальцев вытянутых рук, тремор всего тела;

• постоянная (реже пароксизмальная) синусовая тахикардия, экстрасистолия, пароксизмальная (реже постоянная) мерцательная аритмия, преимущественно систолическая АГ;

• глазные симптомы тиреотоксикоза (симптомы Кохера, Грефе, Мебиуса, Жоффруа);

• ЭОП (только при болезни Грейвса);

• претибиальная микседема (при болезни Грейвса).

Пальпация щитовидной железы: при болезни Грейвса щитовидная железа, как правило (в 80% случаев), диффузно увеличена, умеренной плотности. При наложении на щитовидную железу фонендоскопа может прослушиваться систолический шум, что вызвано значительным усилением кровоснабжения органа. При функциональной автономии щитовидной железы пальпация выявляет узловые образования.

Для подострого тиреоидита характерна плотная, резко болезненная щитовидная железа. В зависимости от степени вовлечения железы в воспалительный процесс болезненность может быть локальной или диффузной.

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Гормональное исследование:

• повышение концентрации св. T_4, св. T_3;

• подавление продукции ТТГ (кроме ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза);

• повышенное содержание антител к тиреопероксидазе, к рецептору ТТГ (болезнь Грейвса).

Клинический анализ крови:

• нормоцитарная или железодефицитная анемия при длительно текущем тиреотоксикозе - болезнь Грейвса;

• увеличение СОЭ (>40 мм/ч) при нормальном содержании лейкоцитов и неизменной лейкоцитарной формуле - подострый тиреоидит.

Биохимический анализ крови:

• снижение концентрации холестерина и триглицеридов;

• повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ;

• гипергликемия;

• гиперкальциемия.

Определение концентрации ХГЧ - при подозрении на *struma ovarii,* трофобла-стический тиреотоксикоз.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УЗИ щитовидной железы:

• при болезни Грейвса примерно в 80% случаев обнаруживают диффузное увеличение щитовидной железы, снижение эхогенности, значительное усиление кровотока в ткани щитовидной железы;

• при функциональной автономии щитовидной железы - одно или несколько узловых образований;

• при подостром тиреоидите - увеличение щитовидной железы, «облаковид-ные» зоны пониженной эхогенности в одной или обеих долях, возможна миграция этих зон.

Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{99m}Tc:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• при болезни Грейвса - диффузное усиление захвата изотопа железой (^{131}I и ^{99m}Tc);

• при функциональной автономии щитовидной железы - наличие «горячих» узлов - зон повышенного накопления ^{99m}Tc;

• при деструктивном тиреотоксикозе - снижение захвата ^{99m}Tc. Пункционная биопсия щитовидной железы: при узловых образованиях более

1 см в диаметре показано проведение ТАБ под контролем УЗИ.

ЭКГ: отмечают учащение сердечных сокращений, наблюдают высокие заостренные зубцы *P* и Г, в осложненных случаях - мерцание предсердий, экстрасистолию, депрессию сегмента SГ, отрицательный зубец Г. У $^1/_3$ больных выявляют признаки гипертрофии левого желудочка функционального характера, исчезающие после устранения тиреотоксикоза.

Рентгенография загрудинного пространства с контрастированным барием пищеводом или КТ - при наличии у пациента узла больших размеров, вызывающего симптомы компрессии трахеи и пищевода.

УЗИ органов малого таза - при подозрении на s*truma ovarii,* трофобластический тиреотоксикоз.

МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием - при подозрении на ТТГ-секретирующую аденому гипофиза.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИЯМ СПЕЦИАЛИСТОВ

Консультации специалистов рекомендуют в следующих случаях:

• консультация окулиста - при наличии ЭОП;

• консультация кардиолога - при тиреотоксической кардиомиопатии, нарушениях сердечного ритма;

• консультация психиатра - при артифициальном тиреотоксикозе.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение болезни Грейвса подробно рассмотрено в разделе о заболеваниях щитовидной железы.

Лечение функциональной автономии (многоузловой и узловой токсический зоб) подразумевает хирургическое удаление щитовидной железы или ее деструкцию при помощи радиоактивного йода.

Лечение деструктивного тиреотоксикоза (подострый, послеродовый тиреоидит, цитокининдуцированные тиреопатии), как правило, не требует применения тион-амидов, так как это состояние не сопровождается гиперпродукцией тиреоидных гормонов. Для устранения симптомов тиреотоксикоза назначают β-адреноблока торы. Лечение подострого тиреоидита см. в главе «Подострый тиреоидит».

При пузырном заносе или хорионкарциноме применяют оперативное лечение пузырного заноса и химиотерапию хорионкарциномы, тиреостатики не используют.

Лучший метод лечения ТТГ-продуцирующих аденом гипофиза - транссфенои-дальная операция с последующей лучевой терапией или без нее.

Struma ovarii требует хирургического лечения яичников.

В тяжелых случаях ятрогенного тиреотоксикоза проводят плазмаферез или диализ.

БЕРЕМЕННОСТЬ И СИНДРОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА

Как было сказано выше, функциональная активность щитовидной железы во время беременности имеет свои особенности. В норме концентрация ТТГ в плазме крови здоровых небеременных женщин при определении высокочувствительными иммунометрическими методами составляет 0,4-4,0 мЕ/л. В первом триместре беременности из-за стимуляции ХГЧ уровень T_4 увеличивается, а уровень ТТГ уменьшается. У 20% беременных уровень ТТГ находится в диапазоне ниже референсных значений. Поэтому нижнюю границу нормального диапазона ТТГ нельзя использовать у беременных. Определение общих тиреоидных гормонов для оценки функции щитовидной железы во время беременности не информативно, так как их уровень зависит от T_4-связывающего глобулина, содержание которого в сыворотке крови увеличивается в первом триместре беременности и остается высоким до родов. Поэтому уровни общих T_4 и T_3 во время беременности возрастают. Концентрация св. T_4 также увеличивается к концу первого триместра беременности и может превышать верхнюю границу нормы, определяя снижение уровня ТТГ. Концентрация св. T_3 также повышается, но обычно не превышает нормального уровня. На протяжении второго и третьего триместров уровни св. T_4, св. T_3 и ТТГ постепенно возвращаются к исходному уровню. На поздних сроках беременности может определяться низко нормальный уровень св. T_4 при нормальном уровне ТТГ.

В первом триместре беременности примерно у 2% женщин уровень св. T_4 превышает верхнюю границу нормы, а уровень ТТГ транзиторно снижается. Это состояние определяется как транзиторный гестационный тиреотоксикоз. Это физиологическое состояние, которое не требует назначения лечения. Очень редко уровень св. T_4 может повышаться до 30-40 пмоль/л. В таких случаях следует проводить дифференциальную диагностику с тиреотоксикозом, обусловленным болезнью Грейвса. Гестационный тиреотоксикоз чаще развивается при многоплодной беременности, клинически сопровождается выраженным токсикозом первой половины беременности (тошнотой, иногда неукротимой рвотой - *hyperemesis gravidarum).*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М. и др. Диагностика, профилактика и лечение ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы // Вестник РАМН. - 2006. - №1. - С. 34-39.

2. Мельниченко Г.А. Болезни щитовидной железы и беременность // Болезни органов эндокринной системы (руководство по внутренним болезням) / Под ред. И.И. Дедова. - М.: Медицина, 2002.

3. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2006.

https://t.me/medicina_free

4. Свириденко Н.Ю. Функциональная автономия при эндемическом зобе// Проблемы эндокринологии. - 2005. - №1. - С. 40-42.

5. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism // Endocrine

Practice. - 2002. - Vol. 8. - N 6. - P. 458-469.

6. Braverman L. Diseases of the thyroid. - Humana Press, 2003.

7. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum // Thyroid. - 2011. - Vol. 11. -

N 10. - P. 1-47.

8. Laurber P., Nohr S.B., Pedersen K. M. et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency //

Thyroid. - 2000. - Vol. 10. - P. 951-963.

9. Pearce E.N. Diagnosis and management of thyrotoxicosis // B.M. J. - 2006. - Vol. 332. - P. 1369-1373.

10. Issa B.G., Hanna F.W. Clinical approach to thyrotoxicosis // Practitioner. - 2004. - Vol. 248. - P. 358-361.

11. Franklyn J. Thyrotoxicosis // Clin. Med. - 2003. - Vol. 3. - P. 11-15.

УЗЛОВОЙ ЗОБ

Ванушко В.Э.

Узловой зоб - собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования щитовидной железы, выявляемые с помощью пальпации и УЗИ. Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в щитовидной железе двух и более узловых образований.

Распространенность в популяции:

• по данным пальпации - 4-7%;

• по данным УЗИ и аутопсии - около 50%.

Патологическое значение узлового зоба сомнительно и сводится к следующему:

• относительно небольшому риску того, что пальпируемое узловое образование является злокачественной опухолью щитовидной железы (около 4%);

• относительно небольшому риску значительного увеличения щитовидной железы со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта (0,3-0,5%);

• относительно небольшому риску развития функциональной автономии щитовидной железы и тиреотоксикоза (0,5%).

Основными направлениями диагностики пациентов с узловым зобом являются:

• определение риска злокачественности образования щитовидной железы на основании ТАБ;

• оценка принадлежности пациента к группе риска наличия РЩЖ на основании анамнестических данных;

• диагностика симптомов, снижающих качество жизни пациентов при доброкачественных образованиях щитовидной железы (функциональная автономия, синдром компрессии трахеи, косметический дефект).

ДИАГНОСТИКА УЗЛОВОГО ЗОБА

Первичная диагностика

Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация щитовидной железы и регионарных лимфоузлов. Также первичная диагностика включает сбор анамнеза для оценки принадлежности больного к группе риска наличия РЩЖ.

Критерии принадлежности к группе риска наличия РЩЖ:

• уровень базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл;

• наличие увеличенных регионарных лимфоузлов;

• облучение головы и шеи в анамнезе;

• семейный анамнез МРЩЖ;

• паралич голосовой складки;

• узлы щитовидной железы, случайно выявленные при ПЭТ.

Лабораторная диагностика

При выявлении у пациента узлового образования щитовидной железы показана оценка уровня ТТГ и кальцитонина крови. Оценка уровня кальцитонина крови значительно превосходит ТАБ в диагностике МРЩЖ. Это исследование может повлиять на показания к ТАБ, поэтому должно проводиться на первичном этапе обследования.

При обнаружении сниженного уровня ТТГ дополнительно проводится определение уровня свободного T_4 и свободного T_3, при обнаружении повышенного ТТГ - уровня свободного T_4.

Уровень кальцитонина необходимо оценивать с учетом гендерных различий верхней границы референсных значений (до 5 пг/мл у женщин и 8-10 пг/мл у мужчин). При повышенном уровне кальцитонина показано проведение стиму-ляционного теста.

Методика проведения: после забора крови из вены для определения уровня базального кальцитонина пациенту внутривенно болюсно в течение 30 с вводят глюконат кальция из расчета 2,5 мг (0,27 мл 10% раствора) на 1 кг массы тела. При весе пациента

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

более 70 кг вводят 20 мл раствора. Стимулированный уровень кальцитонина определяется через 2 и 5 мин после введения раствора.

Уровень стимулированного кальцитонина менее 60 пг/мл является нормальным, от 60 до 100 пг/мл требует повторного теста через 6 мес. Уровень стимулированного или базального кальцитонина более 100 пг/мл крайне подозрителен в отношении МРЩЖ.

Определение уровня тиреоглобулина, а также антител к щитовидной железе в диагностическом поиске при узловом зобе не показано.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы

УЗИ является самым распространенным методом визуализации щитовидной железы. Несмотря на самую высокую чувствительность в выявлении узловых образований щитовидной железы, УЗИ не является скрининговым методом, так как приводит к выявлению огромного количества непальпируемых инциденталом.

Основной задачей УЗИ при узловом зобе является определение показаний к ТАБ и навигационный контроль за ее проведением.

Показания:

• пальпируемое образование щитовидной железы;

• увеличенные шейные лимфоузлы;

• семейный анамнез РЩЖ;

• облучение головы и шеи в анамнезе;

• паралич голосовой складки;

• узлы щитовидной железы, случайно выявленные при ПЭТ;

• операции по поводу РЩЖ в анамнезе.

Протокол УЗИ должен включать описание размеров образования щитовидной железы и лимфоузлов, а также их ультразвуковых характеристик. Выделяют следующие подозрительные ультразвуковые признаки (оценивают только в солидных узлах или в солидных участках узлов):

• гипоэхогенная структура;

• неровный, нечеткий или полициклический контур;

• точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);

• преобладание высоты узла над шириной («выше/чем/шире»);

• гиперваскуляризация.

При наличии подозрительных ультразвуковых признаков в задачу УЗИ входит оценка подвижности голосовых складок.

Важнейшим диагностическим этапом УЗИ является исследование регионарных лимфоузлов, при котором оценивают следующие признаки:

• размер;

• соотношение длинной и короткой оси;

• наличие/отсутствие ворот;

• кистозные изменения;

• точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);

• характер васкуляризации (ворота или весь лимфоузел);

• сходство лимфоузла с нормальной тканью щитовидной железы.

Наиболее специфичными признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение лимфоузла, являются микрокальцинаты, кистозный компонент, периферическая васкуляризация, сходство ткани лимфоузла с тканью щитовидной железы; менее специфичными - увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот.

Радиоизотопное сканирование

Проводится при субклиническом или манифестном тиреотоксикозе для дифференциальной диагностики функциональной автономии и других причин тиреотоксикоза. Оно неинформативно для первичной диагностики узлового зоба (для обнаружения узлов и оценки их размеров), а также неинформативно для первичной диагностики РЩЖ. Не является конкурирующим с ТАБ методом определения риска злокачественности узла щитовидной железы.

Компьютерная томография

КТ применяется для оценки синдрома компрессии трахеи при наличии соответствующих жалоб.

Рентгенография органов шеи с контрастированием пищевода и МРТ являются малоинформативными методами.

Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы

ТАБ является основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений щитовидной железы. По данным многочисленных исследований, чувствительность и специфичность ТАБ в выявлении РЩЖ достигает 98-100%. **Обязательно проводится под ультразвуковым контролем.**

Показания для проведения ТАБ:

• узловые образования щитовидной железы, равные или превышающие 1 см в диаметре;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• узловые образования менее 1 см, если пациент относится к группе риска наличия РЩЖ;

• узловые образования менее 1 см при наличии подозрительных ультразвуковых признаков;

• при динамическом наблюдении доброкачественных узлов щитовидной железы при изменении ультразвуковой структуры узла или при появлении измененных шейных лимфоузлов.

Увеличение размеров доброкачественного узлового образования не является показанием к повторной ТАБ.

При получении доброкачественного цитологического заключения из узла с подозрительными ультразвуковыми признаками ТАБ необходимо повторить в ближайшее время.

При анэхогенных узлах независимо от размеров ТАБ диагностического значения не имеет, но может быть выполнена с лечебной целью.

При обнаружении при УЗИ измененных регионарных лимфоузлов показана прицельная ТАБ, диагностическая точность которой повышается при исследовании смыва из иглы на тиреоглобулин или кальцитонин в зависимости от предполагаемой морфологической формы РЩЖ.

Цитологическое исследование

Заключение цитологического исследования должно содержать диагноз, который позволит клиницисту определить оптимальную лечебную тактику в отношении каждого конкретного больного. Наиболее эффективно использование шести стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации *(Bethesda Thyroid Classification,* 2009):

• I категория **- неинформативная пункция** (периферическая кровь, густой коллоид, кистозная жидкость);

• II категория **- доброкачественное образование** (коллоидные и аденома-тозные узлы, хронический АИТ, подострый тиреоидит);

• III категория **- атипия неопределенного значения** (малоинформативная пункция с подозрением на опухолевое поражение);

• IV категория **- фолликулярная неоплазия;**

• V категория **- подозрение на злокачественное поражение** (подозрение на папиллярный рак, подозрение на медуллярный рак, подозрение на метастатическую карциному, подозрение на лимфому);

• VI категория **- злокачественное поражение** (папиллярный рак, низко-дифференцированный рак, медуллярный рак, анапластический рак).

Заключения, содержащие только описательную часть, а также заключения без конкретного цитологического диагноза («атипичных клеток не обнаружено», «данных за рак нет» и т.п.) расцениваются как неинформативные.

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение

На основании заключения цитологического исследования определяется вероятность злокачественности образования щитовидной железы и оптимальная лечебная тактика в отношении каждого конкретного больного:

• **неинформативная пункция -** вероятность злокачественности - 1-4%, рекомендуется повторная ТАБ;

• **доброкачественное образование -** вероятность злокачественности - 0-4%, рекомендуется динамическое наблюдение. Показания к оперативному лечению при доброкачественном заключении ТАБ:

◊ синдром компрессии трахеи, установленный на основании КТ; ◊ функциональная автономия с манифестным или субклиническим тиреотоксикозом при невозможности лечения радиоактивным йодом; ◊ косметический дефект, позиционируемый пациентом;

• **атипия неопределенного значения -** вероятность злокачественности - 5-15%, рекомендуется повторная ТАБ;

• **атипия неопределенного значения повторно -** вероятность злокачественности - 20-40%, рекомендуется гемитиреоидэктомия с интраопераци-онным гистологическим исследованием;

• **фолликулярная неоплазия -** вероятность злокачественности - 15-30%, рекомендуется гемитиреоидэктомия с интраоперационным гистологическим исследованием;

• **фолликулярная неоплазия более 5 см -** вероятность злокачественности более 50%, в связи с низкой чувствительностью интраоперационного гистологического исследования и высокой вероятностью повторной операции возможно обсуждение с пациентом выполнения тиреоидэктомии;

• **подозрение на злокачественное поражение -** вероятность злокачественности - 60-75%, рекомендуется тиреоидэктомия;

• **злокачественное поражение -** вероятность злокачественности - 97-99%, рекомендуется тиреоидэктомия.

Терапия радиоактивным йодом

Терапия радиоактивным йодом является альтернативой оперативному лечению при доброкачественных образованиях щитовидной железы по данным ТАБ. При функциональной автономии щитовидной железы терапия йодом является методом выбора.

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

При узловом зобе не показана, так как неэффективна и небезопасна.

Альтернативные методы лечения

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Различные виды малоинвазивной деструкции являются предметом дальнейшего изучения. В отдельных случаях могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению исключительно при доброкачественных образованиях щитовидной железы по данным ТАБ.

НАБЛЮДЕНИЕ

Динамическое наблюдение заключается в периодическом (1 раз в 1-2 года) УЗИ щитовидной железы и определении уровня ТТГ и кальцитонина крови. **ТАБ не является методом динамического наблюдения доброкачественных образований щитовидной железы.**

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ

Свириденко Н.Ю.

Амиодарон - антиаритмический препарат III класса был синтезирован в начале 60-х годов в лаборатории Labaz (Бельгия) и с тех пор широко используется в кардиологической практике. Препарат обладает фармакологическими свойствами, характерными для всех четырех классов антиаритмических препаратов. Совокупность этих свойств делает его применение эффективным при лечении больных с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма сердца, резистентными к назначению других препаратов. Помимо своего антиаритмического действия у ряда больных препарат оказывает влияние на функцию щитовидной железы.

СИНОНИМЫ

Кордарон•-индуцированные тиреопатии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Амиодарон-индуцированные тиреопатии - нарушения функции щитовидной железы (гипотиреоз, тиреотоксикоз) на фоне приема амиодарона.

КОД ПО МКБ-10

- Е 05.8 Другие формы тиреотоксикоза.
- Е 03.2 Гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами.
- Е 03.8 - другие уточненные гипотиреозы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

У большинства больных, принимающих амиодарон, сохраняется эутиреоз. Тем не менее у некоторых пациентов может развиться гипотиреоз или тиреотоксикоз. Частота нарушений функции щитовидной железы колеблется от 2 до 24%, в большинстве случаев - от 14 до 18%. Тиреотоксикоз на фоне приема амиодаро-

на наиболее часто наблюдается среди пациентов, проживающих в районах с недостаточным поступлением йода, в то время как гипотиреоз наиболее распространен в йод-обеспеченных регионах. В исследованиях, проведенных в зонах с умеренно-низким потреблением йода (Западная Таскания, Италия) и нормальным потреблением йода (Массачусетс, США), распространенность амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза составила около 10% в Италии и 2% в США, в то время как гипотиреоз встречался в 5 и 22% соответственно. С другой стороны, обследование пациентов в Голландии в областях с достаточным потреблением йода показало, что распространенность тиреотоксикоза, вызванного амодароном, была в два раза выше, чем гипотиреоза. По статистике амиодарон-индуцированный гипотиреоз развивается у 6%, а амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз - у 0,003-15% пациентов.

ПРОФИЛАКТИКА

Всем пациентам, которым планируется назначение амиодарона, необходимо проводить обследование функционального состояния щитовидной железы и ее структуры до и во время лечения. Это позволит не только выявить сопутствующие изменения, но и спрогнозировать возможное развитие тиреотоксикоза или гипотиреоза после начала терапии.

СКРИНИНГ

На фоне приема амиодарона необходимо исследовать функцию щитовидной железы не реже 1 раза в 6 мес и всегда при ухудшении течения аритмии.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1-го типа развивается в основном у лиц с исходной патологией щитовидной железы, включая узловой зоб, функциональную автономию или субклинический вариант диффузного токсического зоба. Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к повышению синтеза тиреоидных гормонов в зонах автономии в железе.
- Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа развивается у пациентов без предшествующих или сопутствующих заболеваний щитовидной железы и связан с развитием деструктивных процессов в железе вследствие действия самого амиодарона, а не только йода (т.е. форма лекарственного тиреоидита) и выходом ранее синтезированных гормонов в кровоток.
- Тиреотоксикоз смешанного типа, сочетающий черты амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1-го и 2-го типов, как правило, диагностируется ретроспективно, в ходе исследования послеоперационного материала ткани щитовидной железы или исходя из клиники заболевания (тяжесть тиреотоксикоза, отсутствие эффекта от приема тиреостатиков или предни-золона).
- Амиодарон-индуцированный гипотиреоз может быть транзиторным или постоянным, последний почти всегда связан с предшествующими нарушениями в щитовидной железе. Гипотиреоз обычно манифестирует рано, но иногда и после 18 мес лечения.

ЭТИОЛОГИЯ

Амиодарон представляет собой йодированное жирорастворимое производное бензофурана, которое содержит 37% йода (75 мг йода в таблетке по 200 мг). Во время метаболизма из каждых 200 мг препарата высвобождается примерно 6-9 мг неорганического

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

йода в сутки, что во много раз превышает суточную потребность в элементе, составляющую по ВОЗ <150 мкг. Амиодарон метаболи-

зируется в печени, где он превращается главным образом в дезэтиламиодарон. Амиодарон и его метаболит дезэтиламиодарон обладают липофильностью, благодаря которой они в больших количествах накапливаются в печени, легких, коже, жировой ткани, щитовидной железе и других органах. Анализ распределения препарата в тканях показал, что концентрация амиодарона и его метаболита дез-этиламиодарона в щитовидной железе составила 14 мг/кг и 64 мг/кг по сравнению с 316 мг/кг и 76 мг/кг в жировой ткани и 391 мг/кг и 2354 мг/кг в печени. Период полувыведения амиодарона составляет от 30 дней до 5 мес. За это время экскреция йода с мочой возрастает с 0,25 мкмоль/ммоль креатинина до 7 мкмоль/ммоль. Уровень неорганического йода в плазме увеличивается с 0,05 до 2,2 мкмоль/л. Захват йода щитовидной железой увеличивается с 16 до 54 ммоль/ч через 6 нед терапии, через 24 нед он снижается (32 нмоль/ч), но остается выше нормы.

ПАТОГЕНЕЗ

Влияние амиодарона на сердечно-сосудистую систему

Амиодарон способен неконкурентно ингибировать α- и β-адренорецепторы, инактивировать калиевые каналы, быстрые натриевые каналы в мембране кар-диомиоцитов, обладает свойствами антагонистов кальция и периферических вазодилататоров. Электрофизиологические эффекты препарата проявляются удлинением трансмембранного потенциала действия кардиомиоцитов за счет блокады калиевых каналов и, соответственно, увеличением эффективного рефрактерного периода предсердий, желудочков, атриовентрикулярного узла, проводящей системы Гиса-Пуркенье и аномальных проводящих путей. Амиодарон влияет на автоматизм сердца за счет торможения медленной (диастолической) деполяризации синусового узла и других водителей ритма. При длительном приеме амиодарона изменяется максимальная скорость быстрой деполяризации (фаза 0 трансмембранного потенциала действия) за счет селективной блокады натриевых каналов. Антиадренергическое действие амиодарона ограничено только сердцем и не распространяется на другие органы. Электрофизиологические изменения сердечно-сосудистой системы аналогичны таковым при гипотиреозе (брадикар-дия, замедление реполяризации и т.д.) и обусловлены конкурентным связыванием амиодарона с рецепторами тиреоидных гормонов, что приводит к ослаблению действия T_3 на кардиомиоциты.

Влияние амиодарона на щитовидную железу

Амиодарон влияет на метаболизм тиреоидных гормонов и ТТГ гипофиза. Он подавляет активность 5'-дейодиназы I типа в периферических тканях, особенно в печени, уменьшает конверсию T_4 в T_3 и вызывает уменьшение сывороточного уровня T_3 и повышение реверсивного T_3, что часто сочетается с повышением уровня общего T_4 и свободного T_4 в связи с уменьшением клиренса последних (эутире-оидная гипертироксинемия). Эутиреоидную гипертироксинемию имеют примерно 1/3 пациентов, получающих амиодарон. Эти изменения не требуют коррекции, а диагноз амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза не должен основываться на обнаружении только повышенного уровня T_4. Применение амиодарона может привести к изменению концентрации ТТГ в сыворотке крови. Он подавляет активность 5'-дейодиназы II типа, что приводит к уменьшению образования T_3 в гипофизе и, таким образом, к небольшому повышению уровня ТТГ в сыворотке.

На клеточном уровне амиодарон действует как антагонист тиреоидных гормонов за счет структурного сходства с T_3. Наиболее активный метаболит амиодаро-на - дизэтиламиодарон - действует как конкурентный ингибитор присоединения T_3 к α-1-T_3-рецептору и как неконкурентный ингибитор β-1-T_3-рецептора.

Известно, что α-1-T_3-рецепторы находятся в основном в сердечной и скелетной мускулатуре, тогда как в печени, почках и мозге преобладают β-1-T_3-рецепторы. Снижение проникновения T_3 в кардиомиоциты оказывает антиаритмический эффект за счет изменения экспрессии генов ионных каналов и других функциональных белков. Длительное введение амиодарона приводит к значительному снижению плотности β-адренергических рецепторов и урежению ЧСС, при этом плотность α-адренергических рецепторов и содержание в сыворотке T_3 не меняются. Амиодарон оказывает прямое действие на ионные каналы независимо от его эффектов на тиреоидные гормоны, он ингибирует Na-K-АТФ-азу. Препарат блокирует несколько ионных токов на мембране кардиомиоцита: выход ионов K во время фаз реполяризации, а также вход ионов Na и Ca.

Кроме вышеописанных эффектов, амиодарон и его метаболит дизэтиламио-дарон оказывают цитотоксическое действие на щитовидную железу. О прямом цитотоксическом влиянии амиодарона или его метаболитов на тироциты свидетельствуют нарушение нормальной архитектоники тиреоидной ткани, некроз и апоптоз, наличие включений, отложение липофусцина и расширение эндоплаз-матической сети. Предполагается, что избыток йода, высвобождаемый из амиода-рона, может приводить к индукции или манифестации аутоиммунных изменений в щитовидной железе.

Возникновение гипотиреоза объясняется длительным блоком органифика-ции йода в щитовидной железе вследствие нарушения «ускользания» от эффекта Вольфа-Чайкоффа. По современным представлениям, основной механизм, обеспечивающий «ускользание» от ингибирующего влияния эффекта Вольфа-Чайкоффа, - блокирование поступления йода в щитовидную железу за счет снижения активности Na/I-симпортера, что приводит к уменьшению интратиреоидного содержания элемента. Этот процесс позволяет восстановить органификацию йода в железе, несмотря на высокое содержание элемента в плазме. Однако во время терапии амиодароном интратиреоидное содержание йода очень высоко, несмотря на блокированный транспорт элемента. Предполагается, что амиодарон благодаря своей липофильности попадает внутрь клеток и внутри тиреоцитов из препарата высвобождается йод. Кроме того, амиодарон оказывает токсическое влияние на щитовидную железу, приводя к уменьшению количества тиреоцитов, что в комбинации с высвобождением большого количества йода снижает функциональную активность железы. Наиболее часто АГ встречается у пациентов с сопутствующим АИТ. У пациентов без органической патологии щитовидной железы и с нормальным уровнем антител к тиреоидным антигенам как причины АГ рассматриваются: скрытые дефекты органификации йода и синтеза тиреоидных гормонов на фоне приема фармакологических доз йода и развитие деструкции тиреоцитов с уменьшением числа функционирующих клеток.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У большинства больных, принимающих амиодарон, сохраняется эутиреоид-ное состояние. Тем не менее у некоторых пациентов может развиться гипотиреоз или тиреотоксикоз. По результатам обследования российской популяции у лиц старшей возрастной группы (средний возраст 60 лет), проживающей в районе легкого и умеренного йодного дефицита, наиболее часто на фоне приема амиодарона выявлялся субклинический гипотиреоз (18%) и манифестный тиреотоксикоз (15,8%), реже - явный гипотиреоз (1,5%) и субклинический тиреотоксикоз (1,5%). При этом у пациентов с исходной сопутствующей патологией щитовидной железы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

общая частота тиреотоксикоза и гипотиреоза была значительно выше и составляла 49%, чем у пациентов без патологии щитовидной железы - 25%.

Благодаря антиадренергической активности амиодарона и его блокирующего влияния на конверсию T_4 в T_3 классические симптомы тиреотоксикоза: зоб, потливость, тремор рук, потеря веса - могут быть выражены незначительно или вовсе отсутствовать. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства. Больные предъявляют жалобы на учащенное сердцебиение, одышку при физической нагрузке, утомляемость. При осмотре у больных фиксируются тахикардия, увеличение разницы пульсового давления, систолический шум. Токсическое действие тиреоидных гормонов на ЦНС приводит к развитию тиреотоксической энцефалопатии, которая проявляется нервной возбудимостью, эмоциональной лабильностью, нарушением сна. Однако у больных пожилого возраста, как правило, доминируют противоположные признаки: психическая заторможенность, апатия, отсутствие аппетита, слабость, адинамия, депрессия, что может затруднять диагностику амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза.

Серьезную опасность для пациента представляет действие избытка тиреоид-ных гормонов на сердечно-сосудистую систему: ухудшение течения аритмий, стенокардии у больных ИБС. Повышенная чувствительность кардиомиоцитов к адренергической стимуляции при тиреотоксикозе может увеличивать частоту желудочковых аритмий, особенно у больных с предшествующей сердечной патологией. Тиреоидные гормоны непосредственно влияют на электрофизиологические свойства предсердных миоцитов. Укорачивая их рефрактерный период, они способствуют формированию условий для повторного входа волны возбуждения и возникновению фибрилляции предсердий. При нераспознанном и длительно существующем тиреотоксикозе может развиться синдром дилатационной кардио-миопатии, проявляющийся снижением насосной функции сердца и появлением сердечной недостаточности. Рецидивирование нарушений ритма сердца у пациентов, принимающих амиодарон, является показанием для обследования функционального состояния щитовидной железы с целью исключения тиреотоксикоза, единственным проявлением которого они могут являться.

В клинической картине АГ отмечаются классические признаки: утомляемость, сухость кожи, зябкость, запоры, сонливость, ухудшение внимания, отечный синдром, брадиаритмии и др. Субклинический вариант гипотиреоза может протекать бессимптомно, но возможны признаки легкой тиреоидной недостаточности (изменения в эмоциональной сфере, ухудшение памяти, депрессия) в сочетании с нарушениями липидного обмена (повышение ЛПНП, коэффициентов общий холестерин/ЛПВП, ЛПНП/ЛПВП и снижение ЛПВП). Депрессия при АГ характеризуется чувством паники и более «бедным» ответом на лечение антидепрессантами. Считается, что субклинический гипотиреоз не является причиной развития депрессии, но он может снижать порог развития депрессивных состояний и затруднять коррекцию этих нарушений. Со стороны сердечно-сосудистой системы у лиц с субклиническим гипотиреозом и ИБС может отмечаться обострение коронарной недостаточности, а также тенденция к повышению показателей диастолического АД по сравнению с пациентами в эутиреозе. Среди других признаков, встречающихся у пациентов с гипотиреозом, можно отметить развитие гипохромной анемии, миалгии, снижение ахиллова рефлекса. Развитие у пациентов гипотиреоза редко сопровождается потерей антиаритмической эффективности амиодарона и не является показанием к его отмене.

АНАМНЕЗ

У пациентов с тиреотоксикозом и гипотиреозом следует выяснить, принимали ли они амиодарон. В связи с длительным периодом полувыведения препарата (более 5 мес) амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз может развиться и через год после отмены амиодарона. Следует уточнить наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы (узловой/многоузловой эутиреоидный зоб, функциональная автономия щитовидной железы, диффузный токсический зоб).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика тиреотоксикоза основывается на определении уровня ТТГ в сыворотке крови с помощью высокочувствительного иммунометрического анализа. Снижение уровня ТТГ ниже нижней границы нормы свидетельствует о развитии тиреотоксикоза. При манифестном тиреотоксикозе снижение уровня ТТГ сопровождается повышением уровня свободного T_4, нормальным или повышенным уровнем свободного T_3. При субклиническом варианте уровни свободных T_4 и T_3 остаются в пределах нормы.

Диагностика гипотиреоза основана на определении сниженного уровня свободного T_4 и повышенного уровня ТТГ либо изолированного повышения ТТГ при субклиническом гипотиреозе. Уровень T_3 не является надежным индикатором, так как у эутиреоидных пациентов, принимающих амиодарон, он может быть низким, а при гипотиреозе - в пределах нормы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для клинициста важно дифференцировать две формы амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза для выбора правильной тактики ведения пациентов. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1-го типа развивается на фоне существующих или предшествующих заболеваний щитовидной железы (табл. 13.5). Помимо повышения уровня свободного T_4 и свободного T_3, снижения уровня ТТГ и определения повышенного уровня антител к рецептору ТТГ (в случаях манифестации диффузного токсического зоба), амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1-го типа характеризуется нормальным или повышенным захватом ^{99m}Tc. При УЗИ с допплерографией выявляются признаки сопутствующей патологии: узлового зоба или изменения эхоструктуры щитовидной железы с нормальным или повышенным кровотоком.

Таблица 13.5. Особенности амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1-го и 2-го типов

	Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1-го типа	**Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа**
Исходная патология щитовидной железы	Есть	Нет
Пальпация щитовидной железы	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшой зоб, чувствительный при пальпации
Цветовое допплеровское картирование при УЗИ щитовидной железы	Кровоток выражен умеренно	Кровоток отсутствует
Патогенетический механизм	Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к чрезмерному синтезу и секреции тиреоидных гормонов, аналогичен феномену йод-базедов	Чрезмерное высвобождение тиреоидных гормонов вследствие деструкции ткани щитовидной железы

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Лабораторные показатели	Выраженное повышение уровней св. T_4 и св. T_3, антитела к рецептору ТТГ при диффузном токсическом зобе	Преимущественное повышение св. Т4

Окончание табл. 13.5

	Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1-го типа	**Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа**
Терапия	Тиреостатики	Глюкокортикостероиды как монотерапия или в комбинации с тиреостатиками
Влияние избытка йода после тиреотоксической фазы	Вероятен йод-индуцированный тиреотоксикоз	Вероятен йод-индуцированный гипотиреоз

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа развивается при отсутствии заболеваний щитовидной железы. Главная клиническая особенность этой формы - тяжесть тиреотоксикоза. При исследовании с ^{99m}Tc отмечается снижение накопления препарата в железе. При УЗИ с допплерографией часто наблюдается отсутствие или снижение кровотока в щитовидной железе. Уровень антител к рецептору ТТГ не превышает нормальных значений.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Рекомендуют консультации следующих специалистов:

- консультация кардиолога для решения вопроса о целесообразности продолжения приема амиодарона;
- консультация хирурга или радиолога при неэффективности медикаментозной терапии.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз I типа средней тяжести в фазе декомпенсации. Узловой токсический зоб.

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз в фазе декомпенсации (медикаментозной компенсации).

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективность лечения зависит от правильно поставленного диагноза. Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза необходимо проводить совместно эндокринологом и кардиологом с учетом тяжести заболевания и формы тиреотоксикоза.

Цели лечения

Нормализация функции щитовидной железы.

Показания к госпитализации

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз.

Немедикаментозное лечение

Возможно восстановление эутиреоза в течение нескольких месяцев после отмены препарата. Однако зачастую отмена амиодарона невозможна, поскольку препарат применяют по жизненным показаниям, в частности для лечения тяжелых желудочковых тахиаритмий.

Медикаментозное лечение

Компенсация тиреотоксикоза, развившегося на фоне приема амиодарона, сопряжена со многими трудностями и требует индивидуального подхода в каждом случае. Для лечения тиреотоксикоза применяют тионамиды, глюкокортикоиды, плазмаферез, РИТ, оперативное лечение, за рубежом - блокатор поступления йода в щитовидную железу - калия перхлорат.

Для подавления синтеза тиреоидных гормонов рекомендуется применение больших доз антитиреоидных препаратов [тиамазол (тирозол•, мерказолил• 40-60 мг или пропилтиоурацил 400-600 мг]. Сроки медикаментозной компенсации удлиняются. Эутиреоз, как правило, восстанавливается через 6-12 нед. Доза тиреостатика должна снижаться после лабораторной компенсации тиреотоксикоза (нормализация уровня свободного T_4 и свободного T_3). Длительная терапия высокими дозами тионамидов обычно необходима пациентам, которые продолжают получать амиодарон по жизненным показаниям. Пациентам с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2-го типа или смешанного типа назначается преднизолон в дозе 30-40 мг/сут. Курс лечения может продолжаться до 3 мес, так как описаны случаи возобновления симптомов тиреотоксикоза при попытке снизить дозу препарата. При тяжелом течении амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (обычно при сочетании 2 форм) используют комбинацию тионамида и глюкокортикоида.

В случае, когда невозможно дифференцировать две формы тиреотоксикоза, рекомендуется назначить 40 мг тиамазола (тирозола•), 400 мг пропилтиоурацила (пропицила•) и 40 мг преднизолона и через 2 нед исследовать уровень свободного T_3. Если уровень свободного T_3 снизился на 50% (деструктивный тиреотоксикоз), следует отменить тиамазол (тирозол•) и продолжить прием преднизолона, если T_3 снизился менее чем на 50% (повышенный синтез тиреоидных гормонов) или не изменился - отменить преднизолон, продолжить прием тиамазола (тиро-зола•), пропилтиоурацила (пропицила•).

Как было отмечено выше, амиодарон назначается при тяжелых, жизнеугро-жающих аритмиях, часто рефрактерных к другой терапии. Отмена препарата в такой ситуации может быть недопустима по жизненным показаниям. Поэтому в лечебной практике в случае невозможности прекращения приема антиаритми-ка компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжающейся терапии амиодароном. В каждом конкретном случае решение о смене антиаритмического препарата должно приниматься индивидуально совместно кардиологом и эндокринологом.

Развитие гипотиреоза не сопровождается потерей антиаритмической эффективности амиодарона и не является показанием к его отмене. Проведение заместительной терапии левотироксином натрия не приводит к возобновлению нарушений ритма сердца. У лиц с явным гипотиреозом рекомендуется начинать заместительную терапию левотироксином натрия с минимальных доз 12,5-25 мкг в сутки с постепенным повышением с интервалом 4-6 нед до эффективных под контролем уровня ТТГ, ЭКГ или мониторирования ЭКГ по Holter, не допуская при этом декомпенсации кардиальной патологии или развития аритмии. У лиц старшей возрастной группы при субклиническом гипотиреозе рекомендуется проведение заместительной терапии левотироксином натрия, если уровень ТТГ превышает 10 мЕд/л. Если уровень ТТГ не превышает 10 мЕд/л, относительным показанием к назначению левотироксина натрия с использованием минимально эффективных доз и хорошей переносимости

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

препарата является наличие дислипидемии. В остальных случаях проводится динамическое наблюдение с определением ТТГ 1 раз в 6 месяцев и УЗИ щитовидной железы 1 раз в год.

Хирургическое лечение

У некоторых пациентов комбинированная лекарственная терапия может быть неэффективна, что требует хирургического вмешательства. Оперативное лечение обычно проводится в случае невозможности достижения компенсации заболевания после длительного (около 6 мес) курса медикаментозной терапии или при сочетании амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза с узловым токсическим зобом. При крайне тяжелом состоянии или с целью подготовки к оперативному лечению используют плазмаферез. В районах с пограничным йодным дефицитом пациентам с диффузным или узловым зобом, имеющим нормальное или повышенное поглощение радиоизотопа, при отсутствии эффекта от консервативной терапии показано лечение радиоактивным йодом.

Примерные сроки нетрудоспособности

21 день.

Дальнейшее ведение

Всем пациентам, которым планируется назначение амиодарона, необходимо провести исследование функционального состояния щитовидной железы и ее структуры. Это позволяет не только выявить наличие тиреоидной патологии, но и прогнозировать возможное развитие тиреотоксикоза или гипотиреоза после начала терапии.

План обследования щитовидной железы до назначения препарата включает:

- определение ТТГ;
- определение свободных T_4 и T_3 при измененном уровне ТТГ;
- УЗИ щитовидной железы;
- определение уровня антител к тиреопероксидазе;
- сцинтиграфию щитовидной железы - при подозрении на автономию (снижение уровня ТТГ, наличие узлового/многоузлового зоба);
- пункционную биопсию щитовидной железы (при наличии узлов, подозрении на новообразование).

Повторное определение уровня ТТГ можно повторить через 3 мес от начала терапии, а затем каждые 6 мес. При нормальных показателях мониторинг осуществляется по уровню ТТГ 1-2 раза в год, особенно у пациентов с измененной щитовидной железой. Присутствие антител к тиреопероксидазе увеличивает риск развития амиодарон-индуцированного гипотиреоза, особенно во время первого года лечения. Появление рефрактерности к антиаритмической терапии может быть ранним признаком манифестации амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. При амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе I типа после достижения эутиреоза необходимо определить дальнейшую тактику лечения (оперативное лечение или терапия радиоактивным йодом).

Информация для пациента

Пациент должен быть информирован, что амиодарон - высокоэффективный антиаритмический препарат с высоким содержанием йода. Прием амиодарона может привести к развитию различных нарушений функции щитовидной железы. На фоне приема амиодарона необходимо каждые 6 мес исследовать содержание ТТГ. В случае выявления нарушения функции щитовидной железы лечащий врач назначит соответствующее лечение.

ПРОГНОЗ

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз не представляет угрозы для жизни пациентов и не требует отмены препарата. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз - жизненно опасное осложнение лечения амиодароном. Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза требует отмены препарата и назначения препаратов тионамидов или глюкокортикоидов в зависимости от типа тиреотоксикоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амиодарон на сегодняшний день является наиболее эффективным и широко используемым препаратом для лечения и профилактики жизнеугрожающих желудочковых нарушений сердечного ритма и различных других форм сердечных аритмий. Однако, как и любой фармакологический препарат, он может вызывать нежелательные эффекты со стороны различных органов и тканей, что может осложнять его использование. Одним из самых распространенных эффектов является нарушение функционального состояния щитовидной железы, что обусловлено фармакологическими особенностями препарата - высоким содержанием йода в его молекуле. Для предупреждения и прогнозирования возможных осложнений со стороны щитовидной железы пациенты, которым планируется лечение амиода-роном, должны быть направлены к эндокринологу для уточнения функционального состояния щитовидной железы и наличия сопутствующей тиреоидной патологии. В дальнейшем на фоне приема препарата необходимо исследовать функцию щитовидной железы не реже 1 раза в 6 месяцев и всегда при ухудшении течения аритмии. В тех случаях, когда амиодарон назначается для первичной или вторичной профилактики фатальных желудочковых нарушений ритма сердца, или когда отмена препарата невозможна по иным причинам (любые формы аритмий, протекающих с тяжелой клинической симптоматикой, которые не удается устранить другими средствами антиаритмической терапии), компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжения приема амиодарона. Вопрос об отмене или продолжении лечения амиодароном должен решаться индивидуально для каждого пациента совместно кардиологом и эндокринологом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голицын С.П. Принципы фармакотерапии желудочковых нарушений ритма сердца // Клиническая фармакология и терапия. - 1997. - Т. 6, №3. - С. 14-16.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М. и др. Диагностика, профилактика и лечение ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы // Вестник РАМН. - 2006. - №1. - С. 34-39.

https://t.me/medicina_free

3. Свириденко Н.Ю., Молашенко Н.В., Платонова Н.М., Атаманова Т.М., Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицин С.П. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов, принимающих амиодарон. Методы коррекции тиреоидной дисфункции // Клиническая тиреоидология. - 2004. - Т. 2, №4. - С. 19-26.

4. Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицин С.П., Молашенко Н.В., Платонова Н.М., Свириденко Н.Ю. Дисфункция щитовидной железы на фоне длительного приема амио-дарона. Связь антиаритмической эффективности амиодарона с действием препарата на функцию щитовидной железы // Кардиология. - 2005. - Т. 45, №1. - С. 22-27.

5. Bogazzi F., Bartalena L., Gasperi M. The various effects of amiodarone on thyroid function // Thyroid. - 2001. - Vol. 11, N 5. - P. 511-519.

6. Erdogan M. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. The thyroid and cardiovascular risk // Merck European thyroid symposium, Berlin. - 2004. - P. 85-90.

7. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // N. Engl. J.

Med. - 2001. - Vol. 344, N 7. - P. 501-509.

8. Platonova N., Molashenko N., Sviridenko N. Management of patients with amiodaron-induced thyrotoxicosis and euthyroid hyperthyroxinemia // The Thyroid and cardiovascular risk. - Stuttgart; New York, 2004. - P. 96-97.

9. Roti E. Iodine excess and hyperthyroidism // The thyroid and environment: Merck European thyroid symposium, Budapest. - 2000. - P. 22-25.

10. Sviridenko N., Molashenko N., Platonova N. Lipid disorders in amiodarone-treated patients with subclinical hypothyroidism // The Thyroid and cardiovascular risk. - Stuttgart;

New York, 2004. - P. 99-100.

11. Williams M., Lo Gerfo P. Thyroidectomy using local anaesthesia in critically ill patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review and description of the technique //

Thyroid. - 2002. - Vol. 12. - P. 523-525.

ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Свириденко Н.Ю., Абрамова Н.А.

СИНОНИМЫ

АИТ, лимфоцитарный тиреоидит, хронический тиреоидит, лимфоматозный зоб.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

АИТ является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, приводящим к развитию клинического гипотиреоза вследствие разрушения ткани щитовидной железы через активацию Т- и В-клеточного иммунитета с образованием аутоантител к различным компонентам тиреоидной ткани. Антитела могут определяться задолго до появления клинических симптомов заболевания и выявления гормональных изменений существующими тестами. Антитела могут определяться не только к щитовидной железе, но и к другим эндокринным органам, вызывая развитие АПС.

КОД ПО МКБ-10

• E06.3 Аутоиммунный тиреоидит.

ИСТОРИЯ

В 1912 г. японский хирург Хашимото описал четырех пациентов с хроническим заболеванием щитовидной железы, которое назвал *«struma lymphomatosa»*. Щитовидные железы этих пациентов характеризовались диффузной лимфоидной инфильтрацией, фиброзом, атрофией паренхиматозных клеток и эозинофильны-ми изменениями в некоторых из ацинарных клетках. Классический тиреоидит Хашимото описывали как диффузное безболезненное увеличение щитовидной железы у молодых и среднего возраста женщин, которое часто ассоциировалось с гипотиреозом. Причина увеличения щитовидной железы была неизвестна, и тиреоидит диагностировался во время операции или после гистологического исследования ткани. В 1953 г. было сообщено о повышенном уровне гамма-глобулинов в сыворотке крови пациентов с этой патологией. В 1956 г. было показано, что иммунизация кроликов экстрактом щитовидной железы приводит к лимфоцитарной инфильтрации как при тиреоидите Хашимото. Были также обнаружены антитела к тиреоглобулину в крови животных. В этом же году наблюдали преципитацию при добавлении экстракта щитовидной железы человека в сыворотку крови пациентов с АИТ. Эти наблюдения привели к формированию совершенно новой концепции патогенеза заболевания.

В настоящее время все теории развития аутоиммунной патологии сводятся к единому общему нарушению в системе иммунологического надзора. Развитие аутоиммунных заболеваний включает поломку механизмов, которые контролируют толерантность к собственным и чужеродным антигенам. Предполагается, что тиреоидит Хашимото, первичная микседема и болезнь Грейвса являются различными выражениями единых иммунологических нарушений и что клинические проявления отражают спектр иммунных ответов у отдельных пациентов. Эти ответы могут включать клеточно-опосредованные цитотоксические реакции, синтез стимулирующих, блокирующих или цитотоксических антител. Тиреоидит Хашимото является преимущественно проявлением клеточно-опосредованной цитотоксичности, приводящей к деструкции тиреоцитов с развитием гипотиреоза и идиопатической микседемы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данных о распространенности АИТ в мировой литературе фактически нет, так как заболевание выявляется в основном на стадии гипотиреоза, хотя есть достаточно данных о распространенности в популяции носительства антител к ткани щитовидной железы и частоты гипотиреоза. Наиболее детально зависимость между наличием тиреоидных антител и развитием гипотиреоза была изучена в Викгемском исследовании (Whickham Survey), в котором на протяжении с 1972 по 1995 г. у 2779 человек оценивалась функция щитовидной железы. Частота новых случаев гипотиреоза (заболеваемость) составила около 3,5 случаев в год для женщин и 0,6 случаев в год у мужчин на 1000 человек. При многофакторном анализе было показано, что риск развития гипотиреоза у женщины с изолированным повышением уровня антител к щитовидной железе (т.е. без нарушения ее функции) составил всего 2,1% в год. Т.е. из 100 женщин с повышенным уровнем антител к щитовидной железе гипотиреоз за год разовьется

https://t.me/medicina_free

только у двух. Антитела к тиреоидным антигенам могут присутствовать у 10-25% практически здоровых лиц без нарушений функции щитовидной железы.

СКРИНИНГ

Скрининговое определение уровня антител к щитовидной железе не рекомендует ни одна эндокринологическая ассоциация мира. АИТ - фактор риска гипотиреоза, поэтому скрининг должен быть направлен на выявление гипотиреоза. Американская тиреоидная ассоциация рекомендует проводить скрининг взрослых на дисфункцию щитовидной железы путем определения концентрации ТТГ, начиная с 35 лет каждые последующие пять лет. Обсуждают необходимость скрининга гипотиреоза у беременных.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По морфофункциональным особенностям выделяют:

• гипертрофический вариант АИТ (тиреоидит Хашимото): увеличение объема щитовидной железы, при гистологическом исследовании в щитовидной железе выявляется массивная лимфоидная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов, оксифильная трансформация тироцитов, атрофированные, без четких границ тиреоидные фолликулы, гипертрофия соединительной ткани, отсутствие коллоида;

• атрофический вариант АИТ: уменьшение объема щитовидной железы, в гистологической картине доминируют признаки фиброза, атрофия тирео-идной ткани, отсутствие коллоида.

Иногда в раннюю фазу АИТ могут наблюдаться умеренные симптомы тиреотоксикоза. С течением времени у пациентов может восстановиться эутиреоидное состояние или развиться стойкий гипотиреоз. В действительности, и болезнь Грейвса, и АИТ патогенетически тесно связанные патологии, имеющие общую аутоиммунную основу, гистологическую картину и лабораторные показатели тиреоидных гормонов и ТТГ в раннюю фазу заболевания. Но клиническое течение этих патологий может существенно отличаться в зависимости от спектра аутоиммунных реакций, которые включают образование цитотоксических антител, стимулирующих или блокирующих антител, клеточно-опосредованную цитоток-сичность. У пациентов с болезнью Грейвса будут преобладать стимулирующие антитела, а при АИТ - блокирующие или цитотоксичные антитела, которые с активацией клеточно-опосредованного иммунитета приведут к разрушению клеток щитовидной железы.

В 1993 г. T.F. Davies и N. Amino предложили классификацию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в зависимости от функционального состоя-

ния и ее размеров. Под термином АИТ они объединяли и тиреоидит Хашимото, и болезнь Грейвса, но с подразделением на типы 1 и 2, которые, в свою очередь, подразделяли на подтипы А, В и С.

• АИТ (тип 1). ◊ 1А. С зобом. ◊ 1Б. Без зоба.

◊ Функциональное состояние: эутиреоз.

• АИТ (тип 2).

◊ 2А. С зобом (болезнь Хашимото).

◊ 2Б. Без зоба (атрофический тиреоидит).

◊ Функциональное состояние: постоянный стойкий гипотиреоз.

◊ 2В. Транзиторный тиреоидит.

◊ Функциональное состояние: начинается как транзиторный тиреотоксикоз (повышенный уровень тиреоидных гормонов с низким поглощением радиоактивного йода), часто наблюдается переход в гипотиреоз, который может быть транзиторным. Транзиторный гипотиреоз может наблюдаться без предшествующего тиреотоксикоза.

• Болезнь Грейвса (тип 3).

◊ 3А. Гипертиреоидная болезнь Грейвса. ◊ Эутиреоидная болезнь Грейвса. ◊ 3В. Гипотиреоидная болезнь Грейвса. R. Volpe, 1989 г. предложил свою классификацию АИТ:

• гипертрофический вариант (с зобом): ◊ лимфоцитарный тиреоидит;

◊ хронический фиброзный тиреоидит (зоб Хашимото); ◊ лимфоцитарный тиреоидит детей и подростков; ◊ послеродовый тиреоидит;

• атрофический вариант (без зоба): ◊ идиопатическая микседема;

◊ атрофический бессимптомный тиреоидит.

ЭТИОЛОГИЯ

АИТ - мультифакториальное заболевание, при котором определенная наследственная предрасположенность реализуется на фоне факторов окружающей среды. Так, атрофический вариант АИТ ассоциирован с гаплотипом *HLA*-DR_3, а гипертрофический вариант - с DR_5 *HLA*-системы. АИТ ассоциируется с полиморфизмом генов *HLA* I класса (клеточно-опосредованная тканевая деструкция) и полиморфизмом генов *HLA* II класса (презентация антигена). Хотя гены *HLA* участвуют в развитии АИТ, генетическая предрасположенность составляет около 10-20%. Полиморфизм генов *CTLA-4,* контролирующих Т-клеточную инактивацию, выявляется как при болезни Грейвса, так и при АИТ, а также при СД 1-го типа, целиа-кии. Полиморфизм гена *PTPN22,* который кодирует тирозин-фосфатазу, и гена *IL2RA,* который кодирует рецептор активации интерлейкина-2, также ассоциируются с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний. Полиморфизм генов объясняет сочетание АИТ с другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе и эндокринными, например синдром Шмидта (АИТ и хроническая недостаточность надпочечников), синдром Карпентера (сочетание первичной НН, АИТ и СД 1-го типа).

ПАТОГЕНЕЗ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

При АИТ происходит постепенное разрушение функционирующей ткани щитовидной железы в процессе ее аутоиммунного поражения. Предполагается несколь-

ко механизмов развития АИТ. У пациентов с тиреоидитом присутствуют антитела к тиреопероксидазе, тиреоглобулину, рецептору ТТГ. Главным механизмом поражения при АИТ является антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность. Активация цитотоксичных Т-лимфоцитов (CD8+T cells) в ответ на клеточно-опосредованную иммунную реакцию, инициированную посредством Т-лимфоцитов хелперов (CD4+ T-cells), является центральным механизмом в тиреоидной деструкции. Другим эффектом Т-хелперов-1 является продукция провоспалительных цитокинов в щитовидной железе с активацией макрофагов и их миграцией в щитовидную железу для прямого эффекта. При гистологическом исследовании у пациентов с АИТ выявляется диффузная паренхиматозная инфильтрация лимфоцитами, частично плазматическими В-клетками, образующими лимфоидные фолликулы, содержащие герминальные центры. Тиреоидные фолликулы выстланы клетками Hürthle. Выраженная атрофия тиреоидной ткани сопровождается развитием фиброза. Клинически это проявляется развитием гипотиреоза.

Антитела к тиреопероксидазе фиксируют комплемент и обладают антителозави-симой комплемент-опосредованной цитотоксичностью. Однако не все сыворотки, содержащие антитела к тиреопероксидазе, проявляют цитотоксическую активность. Более того, такую активность проявляют и сыворотки, в которых соответствующие антитела отсутствуют. Предполагается, что аномальная экспрессия Fas/FasL и ослабленная регуляция Fas-опосредованного апоптоза могут быть причиной для большинства аутоиммунных заболеваний. Обнаружено, что тиреоциты от пациентов с АИТ, в отличие от пациентов с узловым зобом и нормальных щитовидных желез, гиперэкспрессируют Fas и FasL на их поверхности. Интерлейкин-1β, цитокин, в избытке продуцированный в щитовидной железе пациентов с АИТ, вызывает взаимодействие Fas/FasL на поверхности соседних тиреоцитов, приводящее к массивному апоптозу и разрушению тиреоидных клеток.

Определенное значение в развитии атрофического варианта АИТ придают антителам, блокирующим рецептор ТТГ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

АИТ не имеет клинических проявлений при эутиреозе. Можно наблюдать лишь увеличение щитовидной железы. При развитии гипотиреоза клиническая картина будет характеризоваться симптомами данного состояния (см. синдром гипотиреоза). Довольно редко АИТ может манифестировать транзиторной тирео-токсической фазой (хаши-токсикоз). В отличие от тиреотоксикоза при болезни Грейвса, хашитоксикоз в подавляющем большинстве случаев не выходит за рамки субклинического (подавленная концентрация ТТГ при нормальном содержании св. T_4 и св. T_3) и не имеет развернутой картины тиреотоксикоза.

ДИАГНОСТИКА

В 2002 г. Российской ассоциацией эндокринологов были приняты клинические рекомендации по диагностике АИТ.

• Диагноз АИТ не может быть установлен только на основании данных пальпации щитовидной железы, а также увеличения или уменьшения ее объема.

• «Большие» диагностические признаки АИТ: первичный гипотиреоз (манифестный или субклинический), наличие тиреоидных антител, ультразвуковые признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы.

• При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз носит вероятностный характер.

• Пункционная биопсия щитовидной железы для подтверждения диагноза АИТ не показана. Ее преимущественно проводят в рамках диагностического поиска при узловом зобе.

• После установления диагноза дальнейшее исследование динамики уровня циркулирующих антител к щитовидной железе с целью оценки развития и про-грессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения.

• У женщин, планирующих беременность, при выявлении антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаках АИТ необходимо исследовать функцию щитовидной железы (содержание ТТГ и св. T_4 в сыворотке крови) перед наступлением зачатия, а также в каждом триместре беременности.

Анамнез и физикальное исследование

В семейном анамнезе могут быть аутоиммунные заболевания щитовидной железы или других органов и систем (например, ревматоидный артрит, бронхиальная астма). При физикальном осмотре в большинстве случаев определяются симптомы гипотиреоза (см. «Синдром гипотиреоза»). При пальпации размер щитовидной железы колеблется в различных пределах от минимальных до максимальных величин, консистенция может быть более плотная, чем у здоровых лиц, подвижность обычно не нарушена, болезненность не отмечается. Редко встречается болевая форма АИТ.

Лабораторные исследования

Определение концентрации ТТГ и св. T_4 позволяет выявить клинический или субклинический гипотиреоз или эутиреоидное состояние:

• концентрация ТТГ повышена, содержание св. T_4 в пределах нормальных значений (субклинический гипотиреоз);

• концентрация ТТГ повышена, содержание св. T_4 снижено (манифестный гипотиреоз);

• концентрация ТТГ и св. T_4 в пределах нормальных значений (эутиреоз). «Классические» антитела - антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе

выявляются у 80-90% больных АИТ. При воспалительных и деструктивных процессах в щитовидной железе неаутоиммунной природы антитела могут присутствовать, но в невысоких титрах. Определение антител к тиреоидной перокси-дазе играет доминирующую роль по сравнению с антителами к тиреоглобулину как средство диагностики аутоиммунного процесса в щитовидной железе. 99% положительных сывороток по антителам к тиреоглобулину являются также положительными по антителам к тиреопероксидазе. С другой стороны, около 65% положительных сывороток по антителам к тиреопероксидазе являются отрицательными по антителам к тиреоглобулину.

В течение АИТ выделяют тиреотоксическую фазу. Частота ее развития неизвестна, так как симптомы тиреотоксикоза не достигают той интенсивности, как при болезни Грейвса, и нередко носят субклинический характер, поэтому она часто не диагностируется. Одной из причин тиреотоксикоза при АИТ является разрушение тиреоидной ткани и поступление тиреоидных

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

гормонов в кровь. Обычно тиреотоксикоз развивается в начале АИТ и продолжается не более 4 мес с последующим восстановлением функции щитовидной железы или развитием гипотиреоза.

Инструментальные исследования

УЗИ щитовидной железы: определяется диффузное снижение эхогенности ткани, неоднородность структуры, усиление васкуляризации.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами тиреоидита. В тиреотоксическую фазу дифференциальная диагностика проводится с болезнью

Грейвса. В пользу тиреотоксической фазы свидетельствует умеренная выраженность клинической симптоматики, непродолжительный период тиреотоксикоза (менее полугода), отсутствие повышения содержания антител к рецептору ТТГ (не обязательно).

Антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе определяются у 80-95% больных АИТ и не могут служить диагностическим критерием аутоиммунного процесса при болезни Грейвса и АИТ. УЗИ не дает четких и надежных критериев для дифференциальной диагностики. Эхогенность железы при болезни Грейвса и при АИТ снижена, структура может быть неоднородной как в том, так и в другом случае, особенно на фоне тиреостатической терапии. Выраженная лимфоидная инфильтрация у больных с аутоиммунной патологией, к которой относятся болезнь Грейвса и АИТ, не позволяет морфологу верифицировать диагноз на основании цитологического исследования. Более информативным методом при проведении дифференциальной диагностики является радиоизотопное сканирование щитовидной железы. Поглощение радиоактивного изотопа при АИТ может быть нормальным, пониженным или повышенным, распределение изотопа неравномерное, что определяет «пеструю» сканограмму у этих больных с зонами повышенного и пониженного захвата. В том случае, если результаты обследования не позволяют уточнить диагноз, необходимо тщательно наблюдать за течением заболевания и ответом на проводимую терапию. Если симптомы тиреотоксикоза не выражены, следует ограничиться назначением β-блокаторов, седативных препаратов. При более выраженной картине заболевание следует расценивать как болезнь Грейвса и назначить тиреостатическую терапию тионамидами в дозе, не превышающей 15-20 мг. Надо помнить, что тяжелая степень тиреотоксикоза и длительность тиреотоксической фазы более 4 мес не характерны для АИТ. В пользу АИТ будут также свидетельствовать быстрое развитие эутиреоза и гипотиреоза на фоне проводимого лечения и отсутствие рецидива заболевания после отмены тиреостатических препаратов.

Дифференциальный диагноз с подострым тиреоидитом (см. «Подострый тире-оидит»).

Послеродовый тиреоидит развивается в течение первого года после родов. Возникает у 5-9% женщин (частота увеличивается в 3 раза, если женщина страдает СД 1-го типа). Заболевание аутоиммунной природы, имеет фазовое течение как любой деструктивный тиреоидит. Фаза умеренного тиреотоксикоза переходит в фазу транзиторного гипотиреоза и заканчивается спонтанной ремиссией с восстановлением эутиреоидного состояния. Продолжительность послеродового тиреоидита, как правило, не превышает 6-8 мес. Возможность рецидива послеродового тиреоидита при последующих беременностях составляет примерно 70%. Если антитела к тиреоидной пероксидазе присутствуют в I триместре, риск послеродового тиреоидита составляет 50%, если антитела к тиреоидной пероксидазе сохраняются в III триместре, риск послеродового тиреоидита превышает 80%. В большинстве случаев послеродовый тиреоидит не диагностируется из-за стертости клинической картины заболевания и ошибочной трактовки причины плохого самочувствия женщиной. На наличие заболевания указывает связь его с предшествующими родами. Стойкий гипотиреоз развивается у 20-30% женщин.

Быстрый рост зоба с появлением признаков компрессии окружающих органов и тканей, с эхографическими признаками аутоиммунного поражения подозрителен на развитие лимфомы щитовидной железы, гистологическая картина лимфо-мы щитовидной железы не отличается от таковой при АИТ.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- Консультация кардиолога при тяжелом (осложненном) гипотиреозе.
- Консультация гематолога при подозрении на лимфому щитовидной железы.
- Консультация хирурга при компрессионном синдроме.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

- Компенсация функции щитовидной железы (поддержание концентрации ТТГ в референсных значениях).
- Коррекция нарушений, связанных с увеличением объема щитовидной железы (если они есть).

Показания к госпитализации

В случае тяжелого течения гипотиреоза (подозрение на микседематозную кому).

Необходимость оперативного лечения в связи со значительным увеличением щитовидной железы и компрессионным синдромом.

Медикаментозное лечение

В настоящее время использование левотироксина натрия при отсутствии нарушений функционального состояния щитовидной железы, а также применение глюкокортикоидных препаратов, иммунодепрессантов, плазмафереза/гемосорб-ции, лазерной терапии с целью коррекции содержания антитиреоидных антител признано неэффективным и нецелесообразным.

Медикаментозное лечение тиреоидными препаратами назначают больным с гипотиреозом (см. «Синдром гипотиреоза»).

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, физиологические дозы йода (около 200 мкг/сут) не оказывают отрицательного влияния на функцию щитовидной железы при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ.

Дальнейшее ведение

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Исследование динамики содержания циркулирующих антител к щитовидной железе с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не проводят, так как это не имеет диагностического и прогностического значения. Уровень ТТГ контролируют 1 раз в год или при появлении симптомов гипотиреоза. Пациентам, получающим левотироксин натрия, рекомендуется исследовать содержание ТТГ в сыворотке крови 1 раз в год и/или при ухудшении состояния.

Информация для пациентов

АИТ - заболевание, при котором вследствие аутоиммунных нарушений разрушается ткань щитовидной железы и снижается ее способность синтезировать тире-оидные гормоны. Единственно клинически значимая проблема, к которой может привести АИТ, - это гипотиреоз (т.е. снижение функции щитовидной железы). При отсутствии нарушения функции щитовидной железы аутоиммунный процесс в щитовидной железе не имеет клинических проявлений. Изолированное умеренное повышение уровня антител к щитовидной железе не позволяет поставить диагноз АИТ. Основываясь только на данных УЗИ щитовидной железы, диагноз АИТ поставить невозможно. При развитии гипотиреоза необходима пожизненная заместительная терапия тиреоидными гормонами. Левотироксин натрия необходимо принимать натощак за 30 мин до приема пищи. Эффективность терапии оценивают по уровню ТТГ.

ПРОГНОЗ

Длительное наблюдение за больными субклиническим гипотиреозом показало, что в течение последующих 4-8 лет явный гипотиреоз развивается у 20-50% из них (табл. 13.6). При наличии тиреоидных антител у лиц старше 65 лет риск

развития манифестного гипотиреоза в последующие 4 года составляет 80%. При субклиническом гипотиреозе и наличии тиреоидных антител риск развития явного гипотиреоза в общей популяции составляет 5% в год.

Таблица 13.6. Увеличение риска развития гипотиреоза по данным 20-летнего наблюдения (Whickham Survey)

Повышение содержания	Отношение шансов развития гипотиреоза (с 95% доверительным интервалом)	
	женщины	мужчины
Только тиреоидных антител	8 (5-15)	25 (10-63)
Только ТТГ	8 (3-20)	44 (19-104)
ТТГ + тиреоидных антител	38 (22-65)	173 (81-370)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых // Клиническая тиреоидология. - 2003. - Т. 1, №1. - С. 24-25.

2. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. - М.: РКИ Соверо пресс, 2002.

3. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу // Проблемы эндокринологии. - 2001. - Т. 47, №4. - С. 7-13.

4. Akamizu T., Amino N., DeGroot L.J. Hashimoto's Thyroiditis // Thyroid Disease Manager. - December 20. - 2013.

5. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism // Endocrine Practice. - 2002. - Vol. 8. - N 6. - P. 458-469.

6. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I., Pessah-Pollack R., Singer P.A., Woeber K.A. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // Endocr. Pract. - 2012. - Vol. 11. - P. 1-207.

7. Jaruratanasirikul S., Leethanaport K., Khuntigij P., Sriplun H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children d adolescents: 6 year longitudinal follow up // J. Pediatr.

Endocrinol. Metab. - 2001. - Vol. 14. - P. 177-184.

8. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Veranderung der Schilddruse (struma lymphomatosa) // Arch. Klin. Chir. - 1912. - Vol. 97. - P. 219.

9. Pearce S.H., Brabant G., Duntas L., Monzani F., Peeters R., Razvi S., Wemeau J.-L. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism // Eur. Thyroid. J. - 2013. -

Vol. 2. - P. 215-228.

10. Vanderpump M.P. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 1995. - Jul. -

Vol. 43 (1). - P. 55-68.

11. Weetman A. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression // Eur.

J. Endocrin. - 2003. - Vol. 148. - P. 1-9.

ДИФФУЗНЫЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ

Абдулхабирова Ф.М., Абрамова Н.А.

СИНОНИМЫ

Диффузный нетоксический зоб. Диффузный эндемический зоб.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Диффузный эутиреоидный (нетоксический) зоб - общее диффузное увеличение щитовидной железы без нарушения ее функции.

Диффузный эндемический зоб - увеличение щитовидной железы, обусловленное дефицитом йода, у части населения, проживающего в определенном регионе.

КОД ПО МКБ-10

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• E04.0 Нетоксический диффузный зоб.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным ВОЗ, в условиях дефицита йода живут более 2 млрд человек, среди них у 740 млн человек выявлен эндемический зоб. В Российской Федерации не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йододефицитных заболеваний. Распространенность диффузного эндемического зоба в различных регионах России варьирует от 5,2 до 70% и в среднем по стране составляет 31%.

Диффузный эутиреоидный зоб преимущественно встречается у детей, подростков и лиц молодого возраста. Более чем в 50% случаев он развивается до 20-летнего возраста, причем у женщин зоб развивается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин. Как правило, риск развития диффузного эутиреоидного зоба многократно возрастает в те периоды, когда повышенная потребность в йоде (детский возраст, пубертатный период, беременность, кормление грудью) не восполняется адекватно.

ПРОФИЛАКТИКА

Нормализация потребления йода. Потребность в йоде составляет 90 мкг в сутки для детей в возрасте 0-59 мес, 120 мкг в сутки для детей в возрасте 6-12 лет, 150 мкг в сутки для подростков и взрослых, 250 мкг в сутки для беременных и кормящих. Обеспечение нормального потребления йода в регионах йодного дефицита возможно путем внедрения методов массовой, групповой и индивидуальной йодной профилактики.

СКРИНИНГ

В регионах должны проводиться специализированные эпидемиологические кластерные исследования с целью объективной оценки тяжести йодной недостаточности и зобной эндемии, а также для оценки эффективности проводимых профилактических программ.

Регион считается эндемичным по зобу, если частота его встречаемости у детей младшего и среднего школьного возраста составляет более 5%.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Диффузное увеличение объема щитовидной железы с сохраненной функцией наблюдают как при эндемическом зобе (встречается в йододефицитных регионах), так и при спорадическом зобе (не связан с недостатком йода в среде, а обусловлен врожденными или приобретенными дефектами биосинтеза гормонов щитовидной железы).

Для оценки степени увеличения щитовидной железы методом пальпации ВОЗ (2001) рекомендована следующая классификация.

• 0-я (нулевая) степень - зоба нет (объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого).

• 1-я степень - зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи. Сюда же относятся узловые образования, не приводящие к увеличению самой железы.

• 2-я степень - зоб четко виден при нормальном положении шеи (рис. 13.1).

Важно отметить, что не всегда определяемые пальпаторно размеры щитовидной железы совпадают с истинными, например, по причинам анатомических особенностей строения шеи, низкого расположения самой щитовидной железы или загрудинного зоба.



Рис. 13.1. Диффузный зоб 2 ст.

ЭТИОЛОГИЯ

Существует множество этиологических факторов развития увеличения щитовидной железы (зобогенные вещества, дефект синтеза тиреоидных гормонов, АИТ), однако наиболее частой причиной его развития является йодный дефицит. Диффузный эндемический зоб и узловой коллоидный зоб входят в спектр йододе-фицитных заболеваний.

ПАТОГЕНЕЗ

Основным пусковым механизмом развития зоба в условиях хронического йодного дефицита является снижение концентрации йода в ткани щитовидной железы. Доказано, что йод является не только структурным компонентом тиреоидных гормонов, но и

https://t.me/medicina_free

мощным регулятором роста и пролиферации тиреоцитов. Снижение интратиреоидной концентрации йода сопровождается усиленной продукцией ауто-кринных факторов роста, таких как ИФР-1, эпидермальный ростовой фактор и фактор роста фибробластов. Также при хронической йодной недостаточности возникает снижение образования йодлипидов - веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты аутокринных факторов роста. Кроме того, при недостаточном содержании йода происходит повышение чувствительности этих аутокринных факторов роста к ростовым эффектам ТТГ, снижается продукция трансформирующего фактора роста-β, который в норме является ингибитором пролиферации, активируется ангиогенез. Следствием этих процессов является гипертрофия и гиперплазия тирео-цитов, которые имеют компенсаторный характер и направлены на обеспечение организма тиреоидными гормонами. Все это приводит к увеличению щитовидной железы, образованию йододефицитного зоба.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая симптоматика может либо отсутствовать, либо проявляться косметическим дефектом или синдромом сдавления трахеи, пищевода, что зависит от степени увеличения объема щитовидной железы.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

При сборе анамнеза следует узнать регион проживания, количество беременностей, курение.

Как правило, зоб протекает бессимптомно, при значительном увеличении размеров щитовидной железы может проявляться компрессией трахеи и пищевода.

Физикальное обследование

Пальпация щитовидной железы: при пальпации определяют увеличение щитовидной железы. Классификация размеров зоба (ВОЗ, 2001) представлена выше. Если по результатам пальпации сделан вывод об увеличении размеров щитовидной железы или о наличии узловых образований, пациенту показано проведение УЗИ щитовидной железы.

Лабораторные исследования

Основные гормональные маркеры при диагностике заболеваний щитовидной железы - ТТГ и свободный T_4. Для того чтобы дифференцировать состояние эутиреоза от гипоили гипертиреоза, проводят тест первого уровня - определение ТТГ в крови с помощью чувствительных методов, при изменении его уровня - дополнительное определение св. T_4.

Инструментальные исследования

УЗИ позволяет охарактеризовать размеры и форму щитовидной железы, ее топографо-анатомическое соотношение с другими органами шеи, эхогенность и эхоструктуру, прицельно исследовать узлообразования и региональные лимфатические узлы. С помощью УЗИ уточняют данные пальпаторного обследования и определяют степень увеличения щитовидной железы. Объем каждой доли под-считывается путем перемножения длины (a), ширины (b) и толщины (c) с коэффициентом поправки на эллипсоидность - 0,479. Объем щитовидной железы измеряют с помощью следующей формулы:

$V=V_{левой\ доли}+V_{правой\ доли}$;

$V_{доли}=(a \times b \times c) \times 0{,}479$.

Нормальный объем щитовидной железы для жителей Европы у женщин - до 18 мл, у мужчин - до 25 мл.

У детей объем щитовидной железы сопоставляется с нормативными показателями в зависимости от площади поверхности тела, полученными в регионах без дефицита йода. В настоящее время общепринятые стандарты для объема щитовидной железы у детей отсутствуют, что вызывает определенные разногласия при трактовке результатов УЗИ. Принятые нормативы объема щитовидной железы у детей ВОЗ рекомендует использовать только при проведении эпидемиологических исследований. В клинической практике данные нормативы не применяются, оценка зоба у детей в практическом здравоохранении проводится методом пальпации.

Сцинтиграфию щитовидной железы проводят для диагностики загрудинного зоба.

Рентгенологическое исследование грудной клетки с контрастированием пищевода барием или **КТ** щитовидной железы рекомендуют при наличии зоба больших размеров, сопровождающегося симптомами компрессии трахеи и пищевода.

Определение уровня классических антитиреоидных антител (к тиреопе-роксидазе, к тиреоглобулину) с целью дифференциальной диагностики эндемического зоба и аутоиммунного заболевания щитовидной железы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику диффузного эндемического зоба проводят с гипертрофической формой хронического АИТ.

Алгоритм диагностики диффузного зоба представлен на рис. 13.2.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 13.2. Алгоритм обследования пациентов с диффузным увеличением щитовидной железы

Показания к консультации других специалистов

При компрессионном синдроме консультация хирурга.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Диффузный эутиреоидный зоб 1-й степени (ВОЗ, 2001).

ЛЕЧЕНИЕ Цели лечения

Уменьшение и нормализация размеров щитовидной железы.

Показания к госпитализации

Госпитализация показана в крайне редких случаях только при наличии ком-прессионного синдрома - в хирургический стационар.

Немедикаментозное лечение

Отсутствует.

Медикаментозное лечение

Консервативная терапия: существуют три варианта консервативной терапии диффузного эутиреоидного зоба:

• монотерапия препаратами йода;

• супрессивная терапия левотироксином натрия;

• комбинированная терапия йодом и левотироксином натрия.

На первом этапе лечения подавляющему большинству детей, подростков и молодых людей показано назначение йода в дозе 100-200 мкг в день, что приводит к достаточно быстрому подавлению гипертрофического компонента зоба (увеличение размеров тироцитов). В контролируемых клинических исследованиях было показано, что на фоне терапии йодом за первые 6 мес объем щитовидной железы уменьшается на 30%. Преимущества терапии йодом: этиотропный характер, безопасность, отсутствие необходимости в подборе дозы и в проведении частых гормональных исследований.

Цель терапии левотироксином натрия при диффузном эутиреоидном зобе - поддержание ТТГ в пределах 0,1-0,4 мМЕ/л, как правило, требует назначения не менее 100 мкг левотироксина натрия. Недостатки супрессивной терапии лево-тироксином натрия: высокая вероятность рецидива зоба после отмены препарата, риск осложнения медикаметозного тиреотоксикоза, необходимость подбора дозы, что требует частых гормональных исследований. Супрессивную терапию лево-тироксином натрия не считают лечением выбора при диффузном эутиреоидном зобе.

Хорошо себя зарекомендовала в клинических исследованиях комбинированная терапия препаратами йода и левотироксином натрия (200 мкг йода и 100-150 мкг левотироксина натрия). Основное преимущество комбинированной терапии - быстрое достижение уменьшения объема щитовидной железы за счет левотирок-сина натрия и отсутствие феномена отмены левотироксина натрия (рецидив зоба) за счет йода, который предотвращает снижение интратиреоидного содержания йода, возникающего при монотерапии левотироксином натрия. Возможно и последовательное назначение вначале левотироксина натрия, а затем добавление йода.

Назначение физиологических доз йода (100-200 мкг в сутки) при гипертрофической форме АИТ не несет для пациента никакой опасности, но не является этиопатогенетическим. В таком случае при динамическом наблюдении не будет уменьшения объема щитовидной железы.

Особенности наблюдения пациентов среднего и пожилого возраста: у лиц старше 40 лет при зобе небольшого размера с узловыми изменениями или без них наиболее оправдано активное наблюдение, подразумевающее УЗИ и определение уровня ТТГ с интервалом в 1-2 года.

Хирургическое лечение

Операция при диффузном эутиреоидном зобе может быть показана лишь при его гигантском размере и/или при явлениях компрессии окружающих органов.

Лечение во время беременности

Всем беременным, проживающим в йододефицитном регионе, наряду с йодированной солью целесообразно назначение ЛС, содержащих калия йодид. Такая же тактика ведения применяется и при диффузном эндемическом зобе, диагностированном впервые во время беременности. Суточная потребность в йоде в период беременности и лактации составляет 250 мкг. При этом следует помнить, что даже при достаточном потреблении йода объем щитовидной железы закономерно несколько увеличивается.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Примерные сроки нетрудоспособности

Трудоспособность ограничена в крайне редких случаях при проведении оперативного лечения при диффузном эутиреоидном зобе с компрессионным синдромом. Сроки нетрудоспособности в указанных случаях при условии адекватной предоперационной амбулаторной подготовки пациента в среднем составят от 7 до 14 дней.

Дальнейшее ведение

Для профилактики рецидива заболевания рекомендуется употребление йодированной соли с пищей.

Информация для пациента

Зобом называют увеличение щитовидной железы более 18 мл у женщин и более 25 мл у мужчин. «Диффузный зоб» означает, что увеличение происходит равномерно во всех отделах щитовидной железы. Наиболее частой причиной служит

дефицит йода. Российская Федерация является йододефицитным регионом, частота диффузного эндемического зоба в среднем по стране составляет 31%.

В большинстве случаев зоб протекает бессимптомно. При подозрении на увеличение щитовидной железы по результатам пальпации необходимо определение объема щитовидной железы с помощью УЗИ. Если увеличение щитовидной железы подтверждено, необходимо оценить функцию щитовидной железы. Тест первого уровня - определение ТТГ. Первый этап в лечении диффузного эутирео-идного зоба - назначение препаратов йода. При отсутствии эффекта от терапии йодом показана комбинированная терапия препаратами йода и левотироксином натрия. Нормализация объема щитовидной железы происходит через 1,5-2,0 года лечения. Для профилактики рецидива заболевания рекомендуется постоянное употребление йодированной соли с пищей.

ПРОГНОЗ

При лечении диффузного эндемического зоба 1 ст. нормализация объема щитовидной железы происходит через 6-12 мес лечения.

Для снижения частоты встречаемости диффузного эндемического зоба в целом по стране необходимо принятие законодательных мер по государственной программе профилактики йододефицитных состояний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. и др. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. - М.: Адамант, 2002.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С. и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений: Учебно-методическое пособие. - М., 2005.

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Е.А. и др. Дефицит йода - угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. Национальный

доклад. - М., 2006. - 124 с.

4. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н. и др.; Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2006.

5. Фадеев В.В. Эутиреоидный зоб: патогенез, диагностика, лечение // Клиническая

тиреоидология. - 2003. - Т. 1, №1. - С. 3-13.

6. Braverman L. Diseases of the thyroid. - Humana Press, 2003.

7. Klemenz B., Foerster G., Wieler H. et al. Combination therapy of endemic goiter with two different thyroxine/iodine combinations // Nuklearmedizin. - 1998. - Vol. 37. -

P. 101-106.

8. Thompson C. Dietary recommendations for iodine around the world // IDD Newsletter. - 2002. -Vol. 18. - N 3. - P. 38-42.

9. World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders 2007 Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd ed. Geneva: WHO.

10. Zimmermann M.B. et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report // American Journal of Clinical

Nutrition. - 2004. - Vol. 79. - P. 231-237.

КОЛЛОИДНЫЙ УЗЛОВОЙ ЗОБ

Абдулхабирова Ф.М., Абрамова Н.А.

СИНОНИМЫ

Коллоидный в разной степени пролиферирующий узловой зоб, узловой коллоидный пролиферирующий зоб.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Коллоидный узловой зоб - неопухолевое заболевание щитовидной железы, возникающее в результате очаговой пролиферации тиреоцитов и накопления коллоида, патогенетически наиболее часто связанное с хроническим дефицитом йода в организме; постановка данного диагноза возможна лишь на основании данных ТАБ узлового образования.

КОД ПО МКБ-10

• Е. 04.1 Нетоксический одноузловой зоб.

https://t.me/medicina_free

• Е. 04.2 Нетоксический многоузловой зоб.

• Е05.1 Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом.

• Е05.2 Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Среди здорового населения при пальпации щитовидной железы узловой зоб регистрируют у 3-5% обследуемых, при аутопсии ткани щитовидной железы узловые образования обнаруживают более чем в 50% случаев.

В регионах йодного дефицита РФ распространенность заболевания варьирует от 10 до 40%. На долю узлового коллоидного зоба приходится большинство (75-90%) всех узловых образований щитовидной железы.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика - нормализация потребления йода путем принятия законодательных актов по государственной профилактике йододефицитных состояний.

СКРИНИНГ

Скрининг может проводиться только в рамках специализированных региональных эпидемиологических кластерных исследований.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация зоба, рекомендованная ВОЗ (2001 г.), следующая.

• По степени увеличения:

◊ степень 0 - зоба нет (объем каждой доли не превышает объема дисталь-

ной фаланги большого пальца руки обследуемого); ◊ степень 1 - зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении

шеи, сюда же относят узловые образования, не приводящие к увеличению

щитовидной железы; ◊ степень 2 - зоб четко виден при нормальном положении шеи (рис. 13.3).

• По количеству узловых образований:

◊ узловой зоб - единственное инкапсулированное образование в щитовидной железе (солитарный узел);

◊ многоузловой зоб - множественные инкапсулированные узловые образования в щитовидной железе, не спаянные между собой;

◊ конгломератный узловой зоб - несколько инкапсулированных образований в щитовидной железе, спаянных друг с другом и формирующих конгломерат;

◊ диффузно-узловой (смешанный) зоб - узлы (узел) на фоне диффузного увеличения щитовидной железы.

ЭТИОЛОГИЯ

Наиболее частая причина развития коллоидного узлового зоба - йодный дефицит, реже - генетические изменения и факторы окружающей среды (зобогенные факторы).



Рис. 13.3. Узловой зоб 2 ст.

ПАТОГЕНЕЗ

В условиях йодного дефицита щитовидная железа подвержена воздействию комплекса стимулирующих факторов, которые обеспечивают продукцию адекватного количества тиреоидных гормонов в условиях дефицита основного субстрата для их синтеза. В результате происходит увеличение объема щитовидной железы - формируется диффузный эутиреоидный зоб. В зависимости от выраженности йодного дефицита он может формироваться у 10-80% всего населения. Тироциты исходно обладают различной пролиферативной активностью, т.е. обладают микрогетерогенностью. Одни пулы тироцитов более активно захватывают йод, другие быстро пролиферируют, третьи имеют низкую функциональную и пролиферативную активность. В

https://t.me/medicina_free

условиях йодного дефицита микрогетерогенность тироцитов приобретает патологический характер: тироциты, обладающие наибольшей способностью к пролиферации, в большей степени отвечают на гиперстимуляцию. Таким образом, формируется узловой и многоузловой эутиреоидный зоб. В результате скопления ряда соматических мутаций в участках узлового/многоузлового зоба с течением времени происходит развитие функциональной автономии щитовидной железы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая симптоматика зависит от степени увеличения объема щитовидной железы и может либо отсутствовать, либо проявляться синдромом сдавления близлежащих органов (трахея, пищевод) или косметическим дефектом шеи. При формировании функциональной автономии возможна клиника тиреотоксикоза.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Как правило, выявление узлового зоба является случайной клинической «находкой». При узловых образованиях больших размеров возможны деформация шеи, клинические симптомы компрессии пищевода и трахеи; при длительно существующем зобе (более 10-15 лет) необходимо исключать наличие функциональной автономии щитовидной железы. В анамнезе следует обязательно учитывать регион проживания пациента, семейный анамнез по заболеваниям щитовидной железы, предшествующее облучение головы и шеи.

Физикальное обследование

При осмотре шея пациента может быть не изменена, однако узловое образование в щитовидной железе может быть видно при запрокинутой назад голове. При пальпации может быть обнаружено либо одиночное узловое образование в щитовидной железе, либо несколько узлов. Пальпаторно оценивают болезненность узла, его консистенцию, смещаемость по отношению к окружающим тканям, распространение зоба за грудину (достижимость нижнего полюса при глотании). При узлах больших размеров (более 5 см в диаметре) может возникнуть деформация шеи, набухание шейных вен (бывает редко, только при очень значительных размерах узлов).

Лабораторные исследования

• Оценка содержания ТТГ высокочувствительными методами.

• При обнаружении измененного содержания ТТГ:

◊ при снижении дополнительно проводят определение концентраций свободного T_4 и свободного T_3; ◊ при повышении определяют концентрацию свободного T_4.

Инструментальные исследования

• УЗИ щитовидной железы (рис. 13.4, 13.5). УЗИ - самый распространенный метод визуализации щитовидной железы. При этом УЗИ не служит скринин-говым методом и не показано при отсутствии данных за заболевание щитовидной железы.

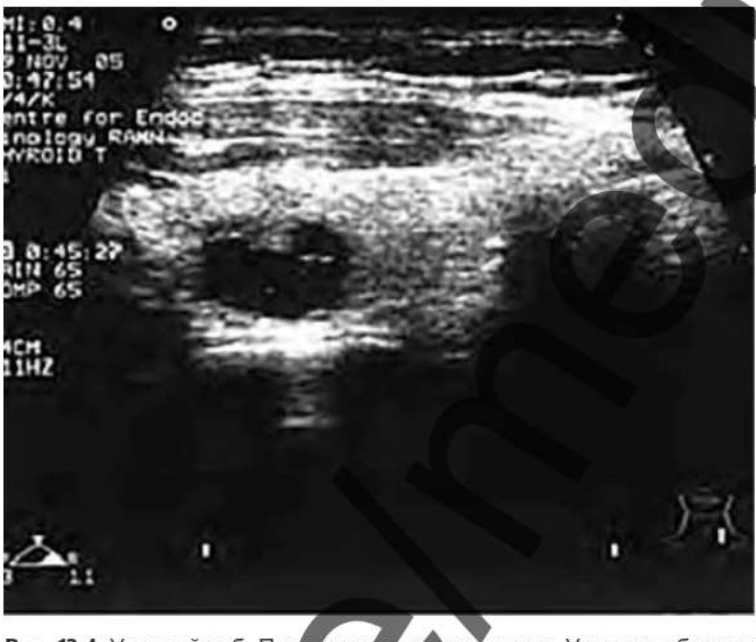


Рис. 13.4. Узловой зоб. Продольное сканирование. Узловое образование с жидкостным содержимым и пристеночным компонентом средней эхогенности

• **Абсолютным показанием** для УЗИ является изменение щитовидной железы по данным пальпации и/или функциональные нарушения щитовидной железы по данным гормонального обследования, а также наличие облучения головы и шеи в анамнезе и отягощенный семейный анамнез по МРЩЖ.

• **Сцинтиграфия щитовидной железы** с технецием ^{99m}Tc - метод диагностики функциональной автономии щитовидной железы (рис. 13.6, см. цв. вклейку). Для исследования щитовидной железы используют также и три изотопа радиоактивного йода: ^{131}I, ^{125}I и ^{123}I. Из-за относительно большой лучевой нагрузки использование ^{131}I ограничено обнаружением функционирующих метастазов карциномы щитовидной железы. В связи с длитель-
ным периодом полураспада (60 дней) ^{125}I практически не используется. Использование ^{123}I ограничено коротким периодом полураспада и высокой стоимостью. Основное показание для проведения сцинтиграфии щитовидной железы у пациентов с узловым зобом - дифференциальная диагностика различных видов тиреотоксикоза. • Сцинтиграфия щитовидной железы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

неинформативна для первичной диагностики узлового зоба (для обнаружения узлов и оценки их размеров) и не служит конкурирующим с УЗИ методом исследования для верификации пальпируемых образований щитовидной железы.

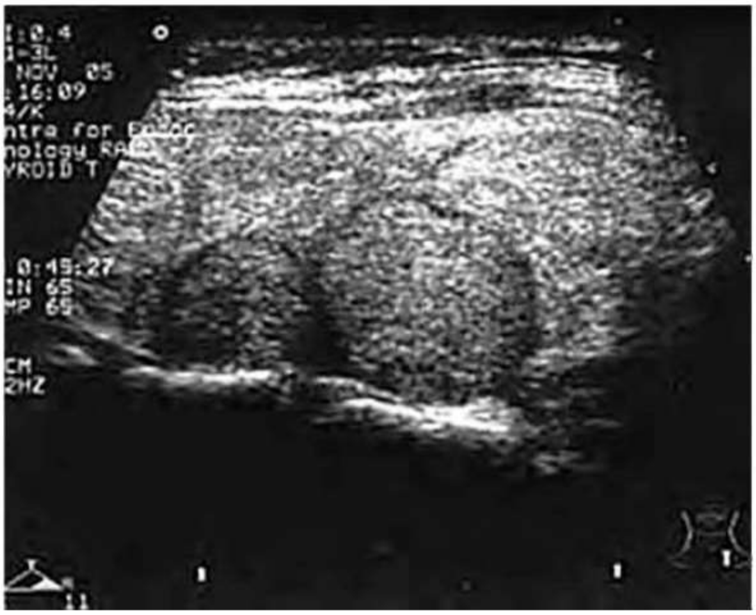


Рис. 13.5. Многоузловой зоб. Продольное сканирование. Вся доля представлена множественными образованиями средней эхогенности, формирующими конгломерат

• **ТАБ щитовидной железы -** метод прямой морфологической (цитологической) диагностики при узловом зобе, позволяет провести дифференциальную диагностику заболеваний, проявляющихся узловым зобом, и исключить злокачественную патологию щитовидной железы. Показания для проведения ТАБ: ◊ узловые образования щитовидной железы, равные или превышающие

в диаметре 1 см (обнаруженные при пальпации и/или УЗИ); ◊ случайно диагностированные образования меньшего размера при подозрении на злокачественную опухоль щитовидной железы (по данным УЗИ) при условии технической возможности выполнить пункцию под контролем УЗИ (в настоящее время является дискутабельным вопросом).

• При получении достаточного количества клеточного материала цитологическое исследование позволяет диагностировать узловой коллоидный зоб. При наличии большого количества пролиферирующих клеток (тиреоцитов) может устанавливаться диагноз активно пролиферирующего или аденома-тозного (паренхиматозного) зоба. Данный тип цитологического заключения относится к категории доброкачественных (неопухолевых) образований - диагностическая категория II по системе Bethesda.
• Как правило, при наличии верифицированного цитологического диагноза коллоидного или аденоматозного (паренхиматозного) зоба повторная ТАБ этого же узлового образования в динамике не рекомендуется.

• **Рентгенологическое исследование** грудной клетки с контрастированием пищевода барием, а также **МРТ и КТ** щитовидной железы рекомендованы

при наличии у пациента узлового/многоузлового коллоидного зоба больших размеров, при частично загрудинном или загрудинном расположении зоба.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с фолликулярной аденомой, АИТ с формированием ложных узлов, солитарной кистой, РЩЖ, а также с различными нетиреоидными заболеваниями (срединная киста шеи, липома, тимома и т.д.).

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

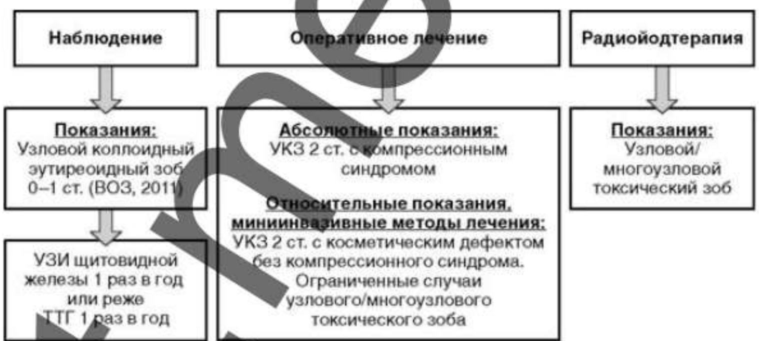
При компрессионном синдроме необходима консультация хирурга. При наличии тиреотоксикоза - консультация радиолога, при наличии противопоказаний к РЙТ - консультация хирурга. При развитии синдрома тиреотоксического сердца и при подготовке к оперативному лечению необходима консультация кардиолога.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Узловой эутиреоидный коллоидный зоб степени 1 (ВОЗ, 2001).

ЛЕЧЕНИЕ

Тактика лечения узлового/многоузлового коллоидного зоба может быть различной (рис. 13.7).



t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Рис. 13.7. Тактика ведения узлового коллоидного зоба

В подавляющем большинстве случаев метод выбора - динамическое наблюдение.

Цели лечения

Цель - устранение компрессионного синдрома, косметической деформации шеи, нормализация функционального состояния щитовидной железы.

Показания к госпитализации

Как правило, госпитализация не показана, кроме случаев узлового коллоидного зоба большого размера с компрессионным синдромом или тиреотоксикоза тяжелого течения.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение не проводят.

Медикаментозное лечение

Методов консервативного лечения узлового нетоксического зоба не существует.

Наблюдение - предпочтительная тактика при узловом коллоидном зобе небольшого размера, так как в настоящее время отсутствуют данные с высоким уровнем доказательности о том, что медикаментозное вмешательство или хирургическое лечение имеет значительные преимущества по увеличению продолжительности и повышению качества жизни пациентов. Под динамическим наблюдением подразумевают оценку функции щитовидной железы (определение содержания ТТГ) 1 раз в год и размеров узловых образований (УЗИ щитовидной железы) 1 раз в год или реже.

Оперативное лечение

Оперативное лечение показано при узловом (многоузловом) зобе с признаками компрессии окружающих органов и/или косметическим дефектом, обнаруженной декомпенсированной функциональной автономии. При изменениях в обеих долях операция выбора - тиреоидэктомия или предельно субтотальная резекция, так как при органосохраняющих операциях риск рецидива узлового зоба составляет

50-80%.

Мини-инвазивные методы лечения узлового коллоидного зоба

Включают: чрескожное введение склерозантов, криодеструкцию, лазероде-струкцию, диатермкоагуляцию узла.

Показания к мини-инвазивным вмешательствам крайне ограничены. Они могут быть использованы как метод выбора, когда необходимое радикальное лечение связано с высокой степенью риска по сопутствующим заболеваниям, и как альтернатива операции при узловом коллоидном зобе с косметическим дефектом. Цель указанных методов должна заключаться в устранении симптома, вызванного доминирующим узлом.

Любое мини-инвазивное вмешательство наряду с органосохраняющими операциями является симптоматической процедурой. Достижение полной регрессии узла при этом необязательно.

Радиойодтерапия

Является методом выбора при развитии тиреотоксикоза (декомпенсированная функциональная автономия щитовидной железы). Противопоказана при беременности.

Примерные сроки нетрудоспособности

Вопрос о нетрудоспособности ставят только при узловом коллоидном зобе с компрессионным синдромом или с тиреотоксикозом. Сроки нетрудоспособности напрямую зависят от возможных осложнений оперативного вмешательства или от тяжести течения тиреотоксикоза и в среднем составляют 7-14 дней. При проведении РЙТ может потребоваться госпитализация пациента в специализированную закрытую палату на несколько суток.

Дальнейшее ведение

Рекомендовано исследование концентрации ТТГ 1 раз в год и проведение УЗИ щитовидной железы один раз в год или реже. После проведения радикального лечения - соответственно алгоритму ведения гипотиреоза.

Информация для пациента

Узловые образования в щитовидной железе, которые не пальпируются и/или не превышают в диаметре 1 см, не имеют клинического значения и, как правило, не требуют активного диагностического поиска. Пальпируемые и/или превышающие в диаметре 1 см узловые образования делают необходимым проведение пункционной биопсии щитовидной железы. Подавляющее большинство узловых образований щитовидной железы представлены узловым коллоидным

пролиферирующим в разной степени зобом небольшого размера, при котором в большинстве случаев показано динамическое наблюдение.

ПРОГНОЗ

При наличии диагноза узлового коллоидного зоба 0-1 ст., подтвержденного цитологически, прогноз для жизни и трудоспособности благоприятный. С течением времени возможно развитие функциональной автономии щитовидной железы, что диктует необходимость радикального лечения (метод выбора - терапия радиоактивным йодом). При развитии компрессионного синдрома прогноз определяется рисками оперативного вмешательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С. и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений: Учебно-методическое пособие. - М., 2005.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба // Проблемы эндокринологии. - 2005. - №5. - С. 40-42.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2006.

4. Эндокринная хирургия: Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2011. - 338 с.

5. AACE Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Endocr. Pract. - 2006. - Vol. 12. - P. 63-102.

6. Braverman L. Diseases of the thyroid. - Humana Press, 2003.

7. Manders J.M., Corstens F.H. Radioiodine therapy of euthyroid multinodular goiters // Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2002. - Vol. 29, N 2. - P. 466-470.

8. Cooper S., Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Thyroid. - 2006. -

Vol. 16, N 2. - P. 1-33.

ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Свириденко Н.Ю., Абрамова Н.А.

СИНОНИМЫ

Гранулематозный тиреоидит; тиреоидит Де Кервена; вирусный тиреоидит; гигантоклеточный тиреоидит.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Подострый тиреоидит - воспалительное заболевание щитовидной железы, предположительно, вирусной этиологии. Заболевание впервые описано в 1904 г. французским патологоанатомом Де Кервеном.

КОД ПО МКБ-10

• E06.1 Подострый тиреоидит.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Доля подострого тиреоидита в структуре заболеваний щитовидной железы составляет 1-5%. Чаще страдают люди в возрасте 30-60 лет; женщины болеют в 5 раз чаще мужчин. Обычно заболеванию предшествует вирусная инфекция. Число случаев подострого тиреоидита возрастает после эпидемий гриппа, аденовирусной инфекции, эпидемического паротита.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика отсутствует.

СКРИНИНГ

Не проводят.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В развитии заболевания выделяют 4 стадии:

• 1 - тиреотоксическая (4-10 нед);

• 2 - эутиреоидная (1-3 нед);

• 3 - гипотиреоидная (от 2 до 6 мес);

• 4 - выздоровление.

ЭТИОЛОГИЯ

Причиной подострого тиреоидита считают вирусную инфекцию. В пользу вирусной этиологии свидетельствуют:

• длительный продромальный период;

• эпидемический характер заболеваемости;

• сезонное (зимой и осенью) увеличение случаев заболеваемости.

Предполагаемые возбудители: вирус Коксаки, аденовирусы, вирус эпидемического паротита, ECHO-вирусы, вирусы гриппа и вирус Эпштейна-Барр. Существует генетическая предрасположенность к подострому тиреоидиту, так как заболеваемость выше у лиц с HLA-BW35.

ПАТОГЕНЕЗ

Обычно подострый тиреоидит развивается после перенесенной вирусной инфекции (грипп, корь, свинка и др.). Проникая внутрь клетки, вирус вызывает образование атипичных белков, на которые организм реагирует воспалительной реакцией. Воспалительный процесс в щитовидной железе приводит к деструкции фолликулярных клеток и фолликулов, потере фолликулами коллоида. Отмечается инвазия щитовидной железы полинуклеарными лейкоцитами, лимфоцитами, образуются гранулемы, которые содержат гигантские многоядерные клетки. Наряду с деструктивными изменениями наблюдается пролиферация тиреоидных клеток и образование новых фолликулов. Все содержимое поврежденного фолликула железы попадает в кровеносное русло (тиреотоксикоз без гиперфункции щитовидной железы).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически подострый тиреоидит протекает как типичное воспалительное заболевание. Отмечается увеличение частоты заболеваемости в осенне-зимний период во время эпидемий вирусных заболеваний. Заболеванию обычно предшествует продромальный период, затем в области щитовидной железы появляются боли достаточной интенсивности, иррадиирующие в

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

околоушную область, шею, затылок, иногда отмечается боль при глотании и поворотах головы. Щитовидная железа увеличена, болезненна при пальпации. Отмечается повышение температуры до 38-39 °С, слабость, потливость, раздражительность. В крови выявляется ускоренная СОЭ (до 40-60 мм/ч) при неизменном уровне лейкоцитов и небольшом лимфоцитозе.

При подостром тиреоидите в стадии интенсивных болей на УЗИ выявляется увеличение объема железы, появление в одной или в обеих долях зон пониженной эхогенности неправильной формы, без четких контуров. При динамическом наблюдении возможны миграция этих зон, появление их в других участках щито-

видной железы. Изменения эхограммы сохраняются длительное время и после устранения болевого синдрома и нормализации СОЭ.

При исследовании функционального состояния щитовидной железы в острой стадии подострого тиреоидита за счет повышения проницаемости сосудов на фоне воспаления отмечается повышенный выброс ранее синтезированных тиреоидных гормонов и тиреоглобулина. Клинически в этот период заболевания у больных выявляются симптомы тиреотоксикоза, и дифференциальный диагноз проводится с диффузным токсическим зобом, токсической аденомой и болевой формой АИТ. Больных беспокоят слабость, потливость, раздражительность, тахикардия. В этот период отмечается снижение захвата радиоактивного йода или ^{99m}Тс-пертехнетата щитовидной железой - основной дифференциально-диагностический критерий подострого тиреоидита и диффузного токсического зоба, при котором захват изотопа будет повышен.

В дальнейшем, вследствие нарушения синтеза тиреоидных гормонов и истощения их запасов в щитовидной железе, уровни T_3 и T_4 снижаются и происходит повышение выброса ТТГ. При этом захват изотопов увеличивается и появляются симптомы легкого гипотиреоза (вялость, сонливость, сухость кожи). В этой стадии подострый тиреоидит необходимо дифференцировать с АИТ и гипотиреозом. Подострый тиреоидит проходит спонтанно, обычно через несколько месяцев (4-6), иногда он рецидивирует, но стойкий гипотиреоз развивается в редких случаях.

ДИАГНОСТИКА

Физикальное обследование

Тиреотоксическую стадию отличают следующие признаки:

• раздражительность;

• потливость;

• повышение температуры;

• тахикардия;

• увеличение пульсового давления.

При пальпации щитовидная железа плотная, резко болезненная. В зависимости от степени вовлечения железы в воспалительный процесс болезненность может быть локальной или диффузной. Надо отметить, что встречаются и безболевые формы подострого тиреоидита.

Лабораторные исследования

• увеличение СОЭ (>50 мм/ч) при нормальном содержании лейкоцитов и нормальной лейкоцитарной формуле;

• снижение уровня ТТГ и повышение уровней св. T_4 и св. T_3;

• антитела к тиреоглобулину в сыворотке (можно обнаружить в течение нескольких недель после появления симптоматики). Через несколько месяцев антитела исчезают.

Инструментальные исследования

При УЗИ обнаруживают увеличение щитовидной железы, «облаковидные» зоны пониженной эхогенности в одной или обеих долях. Описана миграция этих зон.

Данные сцинтиграфии указывают на снижение захвата РФП (табл. 13.7).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с другими патологиями щитовидной железы и нетиреоидными заболеваниями, которые сопровождаются болями в области шеи, ухе, нижней челюсти и нарушениями функции щитовидной железы:

• острым тиреоидитом;

• болезнью Грейвса;

• РЩЖ;

• кровоизлиянием в кисту щитовидной железы;

• фарингитом;

• эзофагитом;

• средним отитом;

• десневым или пародонтальным абсцессом;

• флегмоной шеи.

Для подтверждения диагноза подострого тиреоидита проводят тест Крайля с назначением 20-30 мг/сут преднизолона. При подостром тиреоидите через 24-72 ч после приема преднизолона наблюдают уменьшение болезненности в области шеи и постепенное снижение СОЭ.

Таблица 13.7. Диагностика подострого тиреоидита

Клиническая картина	Симптомы тиреотоксикоза.

t.me/medicina_free

	Боль в области щитовидной железы. Субфебрилитет. Симптомы острого инфекционно-воспалительного процесса
Лабораторные исследования	Тиреотоксикоз (не всегда). Высокая СОЭ. Отсутствие лейкоцитоза, часто лимфоцитоз
Инструментальные исследования	Снижение или отсутствие захвата РФП (деструктивный тиреотоксикоз). Нечетко ограниченные гипоэхогенные зоны при УЗИ
Цитологическое исследование	На фоне макрофагов, лейкоцитов, лимфоидных элементов, разрушенных фолликулов наличие гигантских многоядерных клеток
Тест Крайля (терапия *ex juvantibus)*	Через 12-48 ч после назначения преднизолона болевой синдром купируется и самочувствие значительно улучшается

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

При подозрении на фарингит или средний отит показана консультация оториноларинголога. Для исключения десневого или пародонтального абсцесса, синдрома височно-нижнечелюстного сустава показана консультация стоматолога.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Подострый тиреоидит, тиреотоксическая фаза.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

• Купирование болевого синдрома.

• Нормализация температуры тела и общего анализа крови.

• Восстановление функционального состояния щитовидной железы.

Показания к госпитализации

Выраженный болевой синдром, выраженные симптомы тиреотоксикоза.

Медикаментозное лечение

Основным методом лечения подострого тиреоидита является применение глюкокортикоидов. Обычно назначают преднизолон в дозе 20-30 мг в сутки.

Критерием снижения дозы глюкокортикоидов служит уменьшение или исчезновение болей в щитовидной железе, нормализация СОЭ. Отсутствие клинического эффекта от применения глюкокортикоидов в течение 2 нед может быть диагностическим признаком иного характера патологического процесса в щитовидной железе. На фоне лечения глюкокортикоидами отмечается уменьшение объема щитовидной железы, положительная эхографическая динамика. Нормализация эхографической картины щитовидной железы у больных запаздывает по сравнению с нормализацией клинико-лабораторных данных.

Помимо глюкокортикоидов при подостром тиреоидите широко используют препараты НПВС (кроме салицилатов), предпочтительнее препараты пролонгированного действия (напроксен). Применение тиреостатиков в тиреотоксическую фазу нецелесообразно, так как тиреотоксикоз при подостром тиреоидите обусловлен ускоренным поступлением в кровь ранее синтезированных гормонов. Более предпочтительным является использование β-блокаторов. Симптомы гипотиреоза при подостром тиреоидите обычно имеют преходящий характер. При необходимости назначается заместительная терапия тиреоидными гормонами. В случаях положительного результата дозу глюкокортикоидов снижают и добавляют НПВС. При легких формах можно назначить только НПВС. После исчезновения болевого синдрома, снижения температуры тела, нормализации СОЭ дозу постепенно снижают вплоть до отмены.

Антибиотики не назначают - не эффективно.

Дальнейшее ведение

У пациентов с подострым тиреоидитом может быть рецидивирующее течение, которое требует возобновления приема глюкокортикоидов, контроль уровня ТТГ и тиреоидных гормонов, СОЭ, УЗИ щитовидной железы.

Информация для пациента

Подострый тиреоидит - заболевание щитовидной железы вирусной этиологии. Проявления заболевания: тиреотоксикоз, боли в области шеи, симптомы острого инфекционного процесса. Диагноз подтверждают: тест Крайля с 20 мг преднизолона, высокая СОЭ, снижение уровня ТТГ и повышение уровня св. T_4 и св. T_3. При лечении эффективны НПВС и глюкокортикоиды (преднизолон). Антибактериальную терапию не применяют. Лечение преднизолоном проводят в течение 2-3 мес. При быстром снижении дозы преднизолона отмечают усиление болевого синдрома. В большинстве случаев подострый тиреоидит заканчивается выздоровлением.

ПРОГНОЗ

Обычно подострый тиреоидит заканчивается полным выздоровлением через 1,5-2 мес. У ряда больных отмечают склонность к рецидивированию. При развитии стойкого гипотиреоза необходима пожизненная терапия тиреоидными гормонами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С. и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений: Учебно-методическое пособие. - М., 2005.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2006.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

3. Fatourechi V., Aniszewski J.P., Fatourechi G.Z. et al. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmstead County, Minnesota, study // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2003. - Vol. 88. - P. 2100 - 2105.

4. Bindra A., Braunstein G.D. Thyroiditis // Am. Fam. Physician. - 2006. - Vol. 73. - P. 1769-1776.

5. Braverman L. Diseases of the thyroid. - Humana Press, 2003.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Румянцев П. О.

СИНОНИМЫ

Карцинома щитовидной железы.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

РЩЖ - злокачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из фолликулярных или парафолликулярных клеток щитовидной железы. РЩЖ представлен пятью гистологическими типами: папиллярным (около 80-85% случаев), фолликулярным (10-15%), медуллярным (5%), низкодифференцированным (1%) и анапластическим (0,1-0,2%). Первые два относят к высокодифференцирован-ным типам РЩЖ с учетом их биологической природы (из А- или В-клеток), клинического течения, тактики лечения и прогноза. Медуллярный рак происходит из парафолликулярных клеток (С-клеток), его клиническое течение отличается большей агрессивностью, до 30% случаев имеют наследственную этиологию, связанную с точковой онкомутацией в гене *RET*. Низкодифференцированный рак происходит из А- или В-клеток фолликулярного эпителия, имеет низкую гистологическую дифференцировку и более высокую опухолевую агрессию. Анапластический (недифференцированный) тип РЩЖ может происходить из любых клеток щитовидной железы, часто возникает в результате потери дифференцировки вышеозначенных гистологических типов.

КОД ПО МКБ-10

• С73 Злокачественное новообразование щитовидной железы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Удельный вес РЩЖ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире составляет от 1 до 3% всех впервые выявленных случаев. В 2012 г. заболеваемость РЩЖ в РФ составила 6,86 случаев на 100 тыс. населения в год. За десятилетие с 2002 по 2012 г. заболеваемость РЩЖ в РФ выросла на 19,5%, среднегодовой темп прироста составляет 1,8%. Во многом это связано с улучшением диагностики узлов в щитовидной железе с помощью УЗИ. В наибольшей степени это выражается в выявлении РЩЖ на стадии микрокарциномы (до 1 см), потенциал опухолевой агрессии которой чаще всего низкий. Вместе с тем это предоставило возможность выявлять клинически агрессивные карциномы щитовидной железы на более ранней стадии. С другой стороны, в России до сих пор сказываются медицинские последствия радиационной аварии на Чернобыльской атомной электростанции в 1986 г., в результате которой радиоактивными выбросами были загрязнены обширные территории ряда центральных и западных областей (особенно Брянской, Орловской, Тульской и Калужской). Заболеваемость РЩЖ среди населения, проживающего на данных территориях, и особенно среди лиц, подвергшихся облучению в детском и подростковом возрасте, стала расти через 5 лет после Чернобыльской аварии, достигнув своего пика спустя 10-12 лет, остается аномально высокой по сегодняшний день.

ПРОФИЛАКТИКА

Необходимо избегать ионизирующего лучевого воздействия на область щитовидной железы и нахождения в зоне радиоактивного загрязнения, особенно в детском и подростковом возрасте. Отсутствие йодного дефицита существенно снижает риск радиационно-индуцированного РЩЖ в облученной популяции. В случае радиационной катастрофы в целях блокады щитовидной железы осуществляется экстренная йодная профилактика.

СКРИНИНГ

Скрининг РЩЖ необходимо проводить в рамках специализированной диспансеризации молодого населения, проживающего на радиационно загрязненных территориях. Кроме того, повышенный риск развития РЩЖ имеют лица, ранее получившие лучевую терапию на область шеи (например, при лечении лимфогранулематоза). Семейный генетический скрининг необходимо проводить среди кровных родственников больного наследственной формой медуллярного рака с целью выявления носителей онкомутации в гене *RET*.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно гистологической классификации (ВОЗ, 2004), выделяют пять гистологических типов РЩЖ:

• папиллярный;

• фолликулярный;

• медуллярный (С-клеточный);

• низкодифференцированный;

• недифференцированный (анапластический).

К редким злокачественным новообразованиям щитовидной железы относят плоскоклеточный рак, саркому и др.

Выделяют 15 гистопатологических вариантов папиллярной карциномы, некоторые из которых (диффузный склерозирующий, высококлеточный, столбчато-клеточный) имеют неблагоприятный клинический прогноз. Среди фолликулярных карцином высокой опухолевой агрессивностью отличается широинвазивный и низкодифференцированный варианты.

В настоящее время в клинической практике используется классификация злокачественных опухолей pTNM Международного противоракового союза 7-й редакции 2009 г. пересмотра.

• Первичная опухоль:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ **Tx -** первичная опухоль щитовидной железы не может быть оценена;

◊ **T0 -** первичная опухоль щитовидной железы не обнаружена;

◊ **Tl -** опухоль ≤2 см, ограниченная щитовидной железой: **- T1a -** опухоль ≤1 см; **- T1b -** опухоль >1 см и ≤2 см;

◊ **T2 -** опухоль >2 см, но ≤4 см, ограниченная щитовидной железой;

◊ **T3 -** опухоль >4 см, ограниченная тканью или капсулой щитовидной железы, или опухоль любых размеров с минимальным распространением за пределы капсулы щитовидной железы (например, претиреоидные мышцы или мягкие ткани крыловидной ямки);

◊ **T4a -** опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы в любую из следующих структур: подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв;

◊ **T4b -** опухоль, прорастающая предпозвоночную фасцию шеи, сосуды средостения или окружает внутреннюю сонную артерию.

• Все **анапластические карциномы** щитовидной железы классифицируют как стадию T4:

◊ **T4a -** анапластическая карцинома любого размера, ограничена тканью

или капсулой щитовидной железы; ◊ **T4b -** анапластическая карцинома любого размера распространяется

за пределы капсулы щитовидной железы.

• *Дополнительно:* индексом **m** обозначается наличие множественных (более одного) очагов первичной опухоли в щитовидной железе.

• Метастазы в регионарные лимфатические узлы (лимфатические узлы шеи I-VI уровней и верхнего средостения уровня VII):

◊ **Nx -** наличие регионарных метастазов невозможно оценить; ◊ **N0 -** отсутствие регионарных метастазов; ◊ **N1 -** наличие регионарных метастазов:

◊ **- N1a -** метастазы в центральную (VI) зону лимфооттока [претрахеаль-ные, паратрахеальные и преларингеальные (Дельфиана) лимфатические узлы];

◊ **- N1b -** метастазы в боковые шейные лимфоузлы на стороне опухоли, с противоположной стороны или с обеих сторон (уровни I-V) или в лимфоузлы верхнего средостения (уровень VII).

• Отдаленные метастазы:

◊ **MX -** наличие отдаленных метастазов невозможно оценить; ◊ **M0 -** отсутствие отдаленных метастазов; ◊ **M1 -** наличие отдаленных метастазов. Стадирование опухоли осуществляется согласно следующим критериям гистологического типа карциномы, возраста пациента и распространенности опухоли

(табл. 13.8).

Таблица 13.8. Стадирование рака щитовидной железы согласно классификации TNM (Международный противораковый союз, 7-я редакция, 2009 г.)

	Карцинома щитовидной железы		
	папиллярная, фолликулярная, низ-кодифференцированная	**медуллярная**	**анапластическая**
Стадия I	*Больные до 45 лет* Любая T, Любая N, M0 *Больные после 45 лет* T1 N0M0	T1N0M0	
Стадия II	*Больные до 45 лет* Любая T, Любая N, M1 *Больные после 45 лет* T2N0M0	T2-3N0M0	
Стадия III	*Больные после 45 лет* T,N0M0 T1-3N1aM0	T1-3N1aM0	
Стадия IVA	*Больные после 45 лет* T1-3N1bM0 T4a Любая N M0	T1-3N1bM0 T4a Любая N M0	T4a Любая N M0
Стадия IVB	*Больные после 45 лет* T4b Любая N M0	T4b Любая N M0	T4b Любая N M0
Стадия IVC	*Больные после 45 лет* Любая T Любая N M1	Любая T Любая N M1	Любая T Любая N M1

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология РЩЖ в большинстве случаев остается неясной, но уже известен ряд причин, вызывающих или значительно увеличивающих риск его возникновения. По предполагаемой этиологии РЩЖ выделяют спорадические, семейные (наследственные) и радиогенные случаи заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ

Ионизирующее лучевое воздействие на щитовидную железу повышает риск развития папиллярного РЩЖ спустя несколько лет после облучения. До недавнего времени считали, что внешнее облучение имеет в 4 раза более сильный канцерогенный эффект, чем внутреннее, латентный период развития РЩЖ составляет 8 лет. Однако опыт ликвидации последствий чернобыльской аварии продемонстрировал столь же высокий канцерогенный потенциал внутреннего облучения и укорочение латентного периода до 4-5 лет. Усугубляющим фактором служит детский возраст на момент облучения, особенно уязвимым является возраст до 5 лет.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Семейный характер дифференцированного РЩЖ регистрируют в 3-7% случаев, однако наследственная предрасположенность не доказана. В то же время МРЩЖ в трети случаев имеет наследственную природу, при этом известен этиологический фактор - точковая онкомутация в гене *RET*. Различают три клинических варианта этого наследственного заболевания: семейный МРЩЖ, синдром МЭН 2А и 2В типов. Вариантов мутаций в гене *RET* при МРЩЖ описано более 30, наиболее частыми являются мутации в кодонах 634 и 620. Несомненна роль женских половых гормонов в этиопатогенезе РЩЖ, учитывая тот факт, что лица женского пола болеют РЩЖ примерно в 4-6 раз чаще мужчин, причем в репродуктивном возрасте (с 18 до 45 лет) соотношение М: Ж увеличивается до 1:8-1:12.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее частой причиной самостоятельного обращения к врачу служат такие неспецифические симптомы, как ощущение кома в горле, наличие объемного образования на шее, дискомфорт при глотании. Подозрителен на РЩЖ одиночный, плотный, фиксированный узел щитовидной железы, а также асимметричное безболезненное увеличение лимфатических узлов шеи в отсутствие причин лим-фаденопатии воспалительного генеза. Настораживающим симптомом служит внезапно возникшая осиплость и односторонний (на стороне узла щитовидной железы) паралич гортани. В ряде случаев заболевание манифестирует асимметричным увеличением лимфоузлов шеи.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Повышенный риск развития РЩЖ имеют лица с отягощенным семейным (случаи РЩЖ у кровных родственников) и радиационным (получавшие облучение на область головы и шеи или проживание в зоне радиоактивного загрязнения), особенно в детском и подростковом возрасте, анамнезом. Неблагоприятный анамнестический фактор - работа в условиях контакта с ионизирующим излучением. При подозрении на МРЩЖ во время сбора семейного анамнеза необходимо тщательно опросить кровных родственников на предмет наличия в семье случаев МРЩЖ или других компонентов синдрома МЭН-2: опухолей надпочечников и паращитовидных желез.

Физикальное обследование

При осмотре и пальпаторном обследовании шеи необходимо оценить локализацию, плотность, болезненность и смещаемость опухолевых узлов в проекции

щитовидной железы, а также лимфатического коллектора шеи. Злокачественная опухоль в щитовидной железе чаще всего плотная и безболезненная, увеличение лимфатических узлов шеи на одноименной стороне должно настораживать.

Лабораторные исследования

При подозрении на опухоль щитовидной железы необходимо исследовать содержание кальцитонина в крови и при его повышении выполнить УЗИ и КТ надпочечников с целью исключения феохромоцитомы. У всех больных МРЩЖ необходимо проводить молекулярно-биологический анализ гена *RET* на предмет наличия герминальной (наследуемой) онкомутации. При обнаружении таковой целесообразно провести семейный генетический скрининг среди кровных родственников больного, в первую очередь среди детей.

Инструментальные исследования

УЗИ - основной метод в первичной оценке патологии щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов шеи. Исследование шеи проводят линейным датчиком 7,5-10 МГц. Если узел щитовидной железы имеет нечеткие контуры, неправильную форму, кальцинаты, деформирована капсула железы - это должно насторожить врача о возможной злокачественной природе новообразования.

При выполнении УЗИ оценивается состояние зон регионарного лимфооттока для исключения метастатической диссеминации.

• Центральная (VI) зона (прелярингеальная, пре- и паратрахеальная, верхняя медиастинальная клетчатка) является первым лимфатическим барьером.

• Боковая (II-V) зона (параюгулярные лимфоузлы) считается второй линией лимфатических узлов, поражаемых при РЩЖ.

• Лимфатические узлы других уровней (I, VII) поражаются редко, как правило, после массивного метастатического поражения лимфатических узлов центральной и боковой зон лимфоттока.

• При подозрении на асимметричное увеличение и/или изменение эхографи-ческих характеристик лимфатических узлов шеи необходимо назначить ТАБ под контролем УЗИ, которую разумно дополнить исследованием опухолевого маркера в смыве пункционной иглы: тиреоглобулина при папиллярном и фолликулярном РЩЖ и кальцитонина при МРЩЖ.

ТАБ с последующим цитологическим исследованием - «золотой» стандарт предоперационной дифференциальной диагностики РЩЖ. Чувствительность ТАБ ограничена неинформативными пунктатами и цитологической картиной «фолликулярной неоплазии (опухоли без возможности дополнительных уточнений)», под которой в 20% случаев скрывается злокачественная природа новообразования щитовидной железы. При заборе в достаточном количестве цитологического клеточного материала ТАБ в 80-96% случаев позволяет диагностировать РЩЖ и его гистологический тип - в 60-70% случаев. Чувствительность метода напрямую зависит от качества пункционного материала и опыта цитолога. В случае неинформативных мазков ТАБ рекомендуют повторить.

ТАБ целесообразно использовать для уточнения морфологической характеристики впервые выявленных и/или увеличивающихся в размерах узлов щитовидной железы, при достижении ими размера 1 см. Технически образование щитовидной железы можно пунктировать начиная с 3-4 мм, однако распространенность таких узлов в популяции довольно высока, а потенциал их злокачественности чаще всего невысокий. Поэтому Европейская тиреоидная ассоциация, как и Российская ассоциация эндокринологов, считает целесообразным выполнение ТАБ при размерах узла от 1 см. Тем не менее при наличии ультразвуковых признаков злокачественности (кальцинаты, нечеткие контуры, признаки выхода за пределы капсулы щитовидной железы), особенно при асимметрично увеличенных на стороне опухоли щитовидной железы регионарных лимфатических узлах, ТАБ следует выполнять независимо от размера образований. Пункцию необходимо выполнять под контролем УЗИ.

Сцинтиграфия шеи с ^{99m}Tc-пертехнетатом или радиоактивным йодом (^{123}I, ^{131}I) не дает информации о морфологической природе опухоли, а лишь о ее функциональных свойствах. Исследование следует назначать при подозрении на гиперти-реоз, возможно связанный с наличием функциональной автономии («токсическая аденома», многоузловой токсический зоб). Рентгенологические

https://t.me/medicina_free

методы исследования, МРТ, сцинтиграфия (технетрил, пирфотех), ПЭТ имеют вспомогательную роль в диагностике РЩЖ, и их используют для оценки распространенности опухоли.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с доброкачественными опухолями (аденома), узловым зобом, узловыми формами тиреоидита, тиреоидитом Риделя.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

При нарушении голоса необходима консультация отоларинголога.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Папиллярный РЩЖ, $pT_{3m}N_{1a}M_0$ (стадия III).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Радикальное хирургическое удаление местно-распространенных случаев заболевания и комбинированное лечение потенциально диссеминированных форм РЩЖ.

Показания к госпитализации

Подозрение на опухоль щитовидной железы, РЩЖ.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение РЩЖ эффективнее и безопаснее проводить в специализированном медицинском учреждении руками опытных хирургов, выполняющих не менее 50 операций на щитовидной железе в год (международный стандарт).

План лечения высокодифференцированного (папиллярного и фолликулярного) РЩЖ предполагает хирургическое вмешательство, которое часто дополняют терапией радиоактивным йодом. Выбор тактики лечения высокодифференциро-ванного РЩЖ определяется в зависимости от клинической группы риска по развитию рецидива/прогрессирования заболевания (рис. 13.8).

В высокой и умеренной группах риска операцией выбора является тиреоидэк-томия, которая может быть дополнена превентивным (при отсутствии на УЗИ увеличенных лимфоузлов) удалением центральной клетчатки шеи (VI уровень). Футлярно-фасциальное иссечение боковой клетчатки шеи (II-V) производится при диагностированном на дооперационном этапе метастатическом поражении лимфатических узлов. Фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи выполняют на стороне опухоли или с обеих сторон при установлении метастатического поражения лимфатических узлов латерального лимфатического коллектора. Подобный подход к выбору объема операции достоверно снижает частоту рецидива опухоли и сопряжен с минимальным риском осложнений в руках опытного хирурга. Кроме того, это делает возможным после хирургического вмешательства аблацию радиоактивным йодом и последующий адекватный мониторинг.

Гемитиреоидэктомия может быть выполнена при солитарной опухоли до 1 см, расположенной внутри щитовидной железы, без признаков интратиреоидной, регионарной и отдаленной диссеминации (стадия T1aN0M0). Гемитиреоидэктомию

желательно дополнить превентивным удалением паратрахеальной клетчатки на стороне опухоли. Превентивное удаление прилежащей к доле паратрахеаль-ной клетчатки оправдано ввиду высокой (до 60%) частоты скрытых метастазов в лимфатические узлы. При размере опухоли менее 5 мм превентивное удаление паратрахеальной клетчатки нецелесообразно и его выполняют только в случае выявления при УЗИ увеличенных лимфатических узлов.

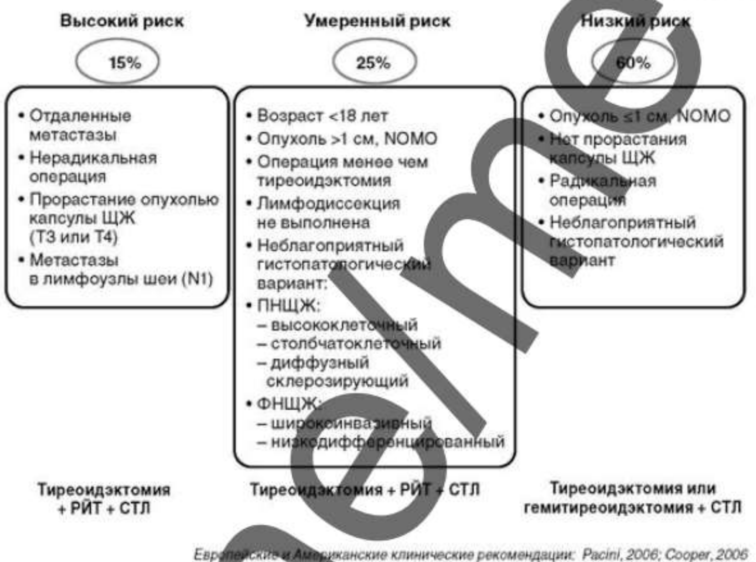


Рис. 13.8. Группы клинического риска рецидива/прогрессирования опухоли среди больных высокодифференцированным раком щитовидной железы. Сокращения: СТЛ - супрессивная терапия левотироксином натрия

При МРЩЖ только хирургическое вмешательство может обеспечить радикальность лечения, поэтому, учитывая высокий потенциал опухолевой диссемина-ции (как интратиреоидной, так и регионарной), минимальный объем операции при любых размерах медуллярной карциномы - тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией (VI уровень). Футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи на стороне поражения выполняют при подозрении на метастазы в боковые лимфатические узлы шеи, а также при размерах первичной опухоли более 3 см и/или экстратиреоидном распространении опухоли (стадия T4). При наследственных формах МРЩЖ во время операции производят ревизию паращитовидных желез, которые в случае гиперплазии

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

удаляют. До операции необходимо провести обследование, направленное на исключение феохромоцитомы. При диагностике сопутствующей феохромоцитомы на первом этапе выполняют ее удаление, а на втором этапе - хирургическое лечение МРЩЖ.

Анапластический РЩЖ на хирургически резектабельной стадии встречается исключительно редко. В таких случаях тиреоидэктомию с удалением центральной клетчатки и фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи (по показаниям) на стороне опухоли выполняют через 2-3 нед после дистанционной лучевой терапии суммарной очаговой дозой 40 Грей.

В целях повышения безопасности хирургического лечения должны применяться анатомо-хирургические подходы при удалении en block щитовидной железы и зон регионарного лимфооттока. В целях профилактики непреднамеренного повреждения во время операции ветвей двигательных нервов (возвратный и верхний гортанные нервы, добавочный нерв и др.) дополнительно к хирургической технике их визуализации целесообразно пользоваться методом интраопераци-онного нейромониторинга. Последний позволяет не только обнаружить нерв, но и убедиться в его функциональной сохранности.

Лучевая терапия

РЙТ ^{131}I - составная часть комбинированной схемы лечения, применяемой при папиллярном, фолликулярном и низкодифференцированном РЩЖ. Цели лучевой радионуклидной терапии:

• выключение (аблация) оставшейся после тиреоидэктомии ткани щитовидной железы;

• удаление опухолевой ткани и метастазов, способных накапливать радиоактивный йод.

Последовательность подготовки и проведения

• Тиреоидэктомия (±лимфодиссекция).

• Первый курс РЙТ, так называемая радиойодаблация (через 3-6 нед после операции). Если есть сомнения в полноценности тиреоидэктомии, перед радиойодаблацией выполняют так называемый радиойодтест (назначают небольшую диагностическую дозу радиоактивного йода). Если накопление в проекции шеи через 24 ч превышает 20%, рекомендуют повторную операцию на щитовидной железе.

• Контроль уровня ТТГ, тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину через 3 мес.

• Отмена левотироксина натрия (за месяц) или лиотиронина (за 12 дней).

• Повторный курс РЙТ или радиойоддиагностики (по показаниям). Необходимо отметить, что РЙТ далеко не всегда эффективна в лечении нере-

зектабельных очагов рецидива или отдаленных метастазов дифференцированных типов (папиллярного, фолликулярного) РЩЖ и очень редко при низкодифферен-цированных карциномах. При выявлении радиойодрезистентных (не накапливающих йод) очагов опухоли или прогрессировании опухоли на фоне РЙТ встает вопрос об альтернативной системной терапии. Химиотерапия и дистанционная лучевая терапия не продемонстрировали значимой эффективности, не без учета высокой токсичности первой. В последнее время при радиойодрезистентных метастазах дифференцированных типов РЩЖ в качестве терапии выбора рассматривается применение мультикиназных ингибиторов, первым среди которых доказал свою эффективность и безопасность сорафениб (нексавар•). Алгоритм принятия решений при выявлении радиойодрезистентных метастазов дифференцированных типов РЩЖ приведен на рис. 13.9.

При прорастании опухоли в трахею и/или пищевод, и/или возвратный гортанный нерв во время хирургического вмешательства рекомендуют производить иссечение опухоли таким образом, чтобы сохранить целостность этих органов (структур). В последующем выполняется РЙТ, по показаниям может быть дополнительно назначена дистанционная лучевая терапия на область резидуальной опухоли узким полем с бустированием суммарной очаговой дозой 60 Гр.

При операбельном анапластическом РЩЖ рекомендуется предоперационный курс дистанционной лучевой терапии суммарной очаговой дозой 40 Гр на первичный очаг и зоны регионарного лимфооттока, после чего выполняется операция. В неоперабельных случаях проводят дистанционную лучевую терапию по радикальной программе до суммарной очаговой дозы 60 Гр в режиме гиперфракционирования на фоне введения паклитаксела (или аналога).

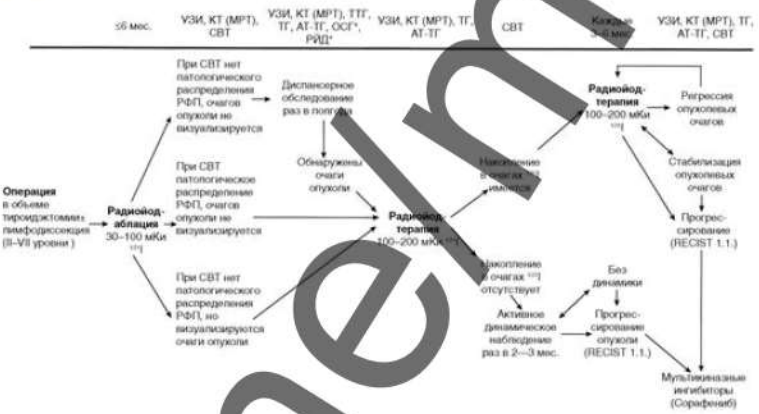


Рис. 13.9. Алгоритм принятия решений при выявлении радиойодрезистентных метастазов дифференцированных типов рака щитовидной железы

Медикаментозное лечение

После хирургического или комбинированного лечения папиллярного, фолликулярного и низкодифференцированного РЩЖ назначают гормональную терапию левотироксином натрия в дозе, вызывающей подавление (супрессию) секреции ТТГ гипофизом до уровня ≤0,1 мЕД/л *(международных единиц на литр)*. Для определения начальной дозы левотироксина натрия учитывают объем операции на щитовидной железе, возраст и массу тела пациента. Коррекцию терапии осуществляют через 2-3 мес после назначения. Дозу считают адекватно подобранной, если при эутиреоидном клиническом состоянии больного концентрация ТТГ в

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

сыворотке крови ниже нижней границы диапазона референсных значений нормы, а содержание T_4 - на верхней границе. Современные принципы супрессивной терапии левотироксином натрия больных дифференцированным РЩЖ представлены в табл. 13.9. В табл. 13.10 представлены критерии отнесения пациентов к группам риска по развитию осложнений супрессивной терапии левотироксином натрия.

Таблица 13.9. Современные принципы супрессивной терапии левотироксином натрия больных дифференцированным раком щитовидной железы

Риск рецидива/прогрессирования опухоли				
	высокий		умеренный	низкий
Риск осложнений супрессивной терапии левотироксином натрия	Высокий	<0,1 мЕ/л при наличии рецидива/прогрессирова-ния опухоли 0,1-0,5 при отсутствии рецидива/прогрессирования через 5 лет наблюдения	0,5-1 мЕ/л при отсутствии рецидива/про-грессирования опухоли в течение 5 лет, далее 1-2 мЕ/л	1-2 мЕ/л
	Умеренный	<0,1 мЕ/л при наличии рецидива/прогрессирова-ния опухоли 0,1-0,5 при отсутствии рецидива/прогрессирования через 10 лет наблюдения	0,1-0,5 мЕ/л при отсутствии рецидива/прогрес-сирования опухоли в течение 10 лет, далее 1-2 мЕ/л	1-2 мЕ/л
	Низкий	<0,1 мЕ/л при наличии рецидива/прогрессирова-ния опухоли 0,1-0,5 МЕ/л при отсутствии рецидива/прогрес-сирования через 10 лет наблюдения	0,1-0,5 мЕ/л при отсутствии рецидива/прогрес-сирования опухоли в течение 10 лет, далее 0,3-2 мЕ/л	0,3-2 мЕ/л

Таблица 13.10. Группы риска по развитию осложнений супрессивной терапии левотироксином натрия

Группа риска	Критерии
Низкая	Молодой или средний возраст
	Отсутствие симптомов
	Нет сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска их развития
	Нет нарушений ритма
	Нет симптомов андрогенной гиперфункции
	Женщины в пременопаузе
	Нормальная костная плотность
	Нет остеопороза и остеопении

Окончание табл.13.10

Группа риска	Критерии
Умеренная	Пожилой возраст АГ Симптомы или проявления андрогенной гиперфункции Курение Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний СД Менопауза Остеопения Факторы риска остеопороза
Высокая	Клиническое проявление ИБС Постменопауза Остеопороз Тяжелые сопутствующие заболевания

При МРЩЖ и анапластическом РЩЖ назначается заместительная терапия левотироксином натрия.

Примерные сроки нетрудоспособности

От 7 до 14 дней в зависимости от объема операции. Если больному планируют РЙТ, ему предварительно отменяют гормоны щитовидной железы, что приводит к потере трудоспособности за 12 дней до лечения и от 5 до 10 дней после диагностики и лечения с применением радиоактивного йода соответственно.

Дальнейшее ведение

Больные, прооперированные по поводу РЩЖ, подлежат обязательному диспансерному наблюдению онкологом и эндокринологом. Периодичность контрольных обследований не реже одного раза в полгода. Через пять лет - не реже одного раза в год.

Объем диагностических исследований при контрольных обследованиях пациентов дифференцированным РЩЖ включает:

• УЗИ шеи (по показаниям ТАБ);

• определение тиреоглобулина и антител к нему;

• определение ТТГ;

• рентгенографию легких (раз в год);

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• определение в крови кальция и фосфора, ПТГ (по показаниям);

• остеосцинтиграфию (по показаниям).

У больных после тиреоидэктомии и успешной радиойодаблации тиреоглобу-лин в крови не должен определяться. При его появлении в анализе крови пациент должен быть подвергнут углубленному обследованию на фоне отмены в течение месяца левотироксина натрия (состояние глубокого гипотиреоза), либо на фоне введения рекомбинантного человеческого тиреотропина (тироген[р]) с включением в состав диагностических мероприятий анализа крови на тиреоглобулин и антитела к нему, сцинтиграфии всего тела с радиоактивным ^{123}I или ^{131}I (2-10 мКи). При выявлении рецидива заболевания решают вопрос о повторном хирургическом вмешательстве и/или РЙТ.

У больных МРЩЖ в послеоперационном периоде определяют содержание кальцитонина и ракового эмбрионального антигена. Данные показатели являются критериями радикальности проведенного хирургического лечения и маркерами рецидива опухоли. Прогностическое значение имеет скорость нарастания уровня кальцитонина и ракового эмбрионального антигена в крови. Если время удвоения уровня кальцитонина и/или ракового эмбрионального антигена меньше 6 мес,

прогноз является неблагоприятным. Удвоение концентраций в течение от 6 мес до 12 мес - прогноз умеренно благоприятный. Более года - прогноз сравнительно благоприятный.

У всех больных МРЩЖ проводят забор крови для определения герминальной мутации в гене *RET*. При обнаружении герминальной RET-мутации (а также отягощенном семейном анамнезе) диагностируют наследственную форму МРЩЖ (синдром МЭН-2) и далее проводят обследование, направленное на выявление других компонентов синдрома МЭН-2А и МЭН-2В (гиперпаратиреоз и опухоли надпочечников). При выявлении наследственного МРЩЖ необходимо обследовать всех ближайших кровных родственников пациента на носительство герми-нальной *RET*-мутации и при ее обнаружении обследовать родственника-носителя мутантного гена на наличие клинических симптомов МЭН-2.

ПРОГНОЗ

Прогноз при папиллярном и фолликулярном РЩЖ чаще всего благоприятный. Применение современных подходов к лечению позволяет достичь показателя 10-летней выживаемости не менее чем у 94% больных. При медуллярном РЩЖ прогноз в значительной степени зависит от наличия регионарных метастазов на момент выявления заболевания. При отсутствии метастазов 10-летняя выживаемость находится на уровне 80-90%, при наличии метастазов не превышает 40%. Выполнение обширных хирургических вмешательств повышает вероятность радикальности излечения. Отдаленные метастазы значительно ухудшают прогноз. Анапластический РЩЖ - прогностически самая неблагоприятная гистологическая форма РЩЖ, и она слабо чувствительна к терапии. В лечении его используют дистанционную лучевую терапию и/или химиотерапию, хирургически резектабельные случаи очень редки. Выживаемость чаще всего не превышает одного года.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

РЩЖ при условии его адекватного лечения чаще всего имеет благоприятный прогноз, за исключением медуллярных, низкодифференцированных и анапла-стических карцином. Основной метод лечения - хирургический, который часто дополняют терапией радиоактивным йодом. После хирургического или комбинированного лечения назначают терапию левотироксином натрия с рекомендацией наблюдения у онколога и эндокринолога. Период наблюдения составляет от 10 до 40 лет в зависимости от гистологического типа опухоли. Получать лечение и наблюдаться при РЩЖ эффективнее и безопаснее в специализированных медицинских учреждениях, способных оказывать профилактическую, диагностическую и лечебную помощь в соответствии с международными стандартами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Микрокарцинома щитовидной железы / Лушников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф. и др. - М.: Медицина, 2003.

2. Рак щитовидной железы: Современные подходы к диагностике и лечению / Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 448 с.

3. Румянцев П.О., Коренев С.В., Румянцева У.В. Современные принципы терапии левотироксином после операции у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы // Опухоли головы и шеи. - 2013. - №2. - С. 5-8.

4. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Consensus: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2001. - Vol. 86. - P. 5658-5671.

5. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Thyroid. - 2006. - Vol. 16. -

P. 1-33.

6. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. European consensus for the management of patients with differential thyroid carcinoma of the follicular epithelium // Eur. J. Endocrinol. -

2006. - Vol. 154. - P. 787-803.

7. Werner & Ingbar?s the thyroid: a fundamental and clinical text. - 8th ed. / Ed.L. E. Braverman, R.D. Utiger. - 2000. - P. 875-1006.

ЭНДОКРИННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ

Липатов Д.В., Свириденко Н.Ю.

В 1786 г. Галеб Перри из Уэльса, в 1835 г. Роберт Грейвс из Дублина и в 1840 г. Карл фон Базедов описали пациентов с увеличением щитовидной железы, сердцебиениями и протрузией глазных яблок. С этого времени гиперфункцию щитовидной железы стали рассматривать как основную причину экзофтальма. Более детально ЭОП начали изучать в конце 40-х годов XX в. Экзофтальм пытались объяснить разными причинами, в том числе продукцией гипофизом фрагментов ТТГ с экзофтальмическим фактором и общими антигенами в тиреоидной и ретро-бульбарной ткани. В настоящее время ЭОП рассматривается как самостоятельное заболевание, которое встречается не только при тиреотоксикозе, но и при АИТ и даже в отсутствие патологии щитовидной железы.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

СИНОНИМЫ

Офтальмопатия Грейвса; тиреотоксический, эндокринный экзофтальм; инфиль-тративная, тиреоидная, эутиреоидная, дистиреоидная и ЭОП, аутоиммунная офтальмопатия.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ЭОП - аутоиммунное заболевание с вовлечением мягких тканей орбиты (ретробульбарной клетчатки, экстраокулярных мышц) и вспомогательного аппарата глаза (век, роговицы, конъюнктивы, слезной железы), приводящее к развитию экзофтальма и комплексу глазных симптомов.

КОД ПО МКБ-10

• H06.2 Экзофтальм при нарушении функции щитовидной железы. **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

ЭОП возникает в любом возрасте. Женщины болеют этим заболеванием в 2-5 раз чаще, чем мужчины. Пики развития заболевания приходятся на 40-44, 60-64 года у женщин и на 45-49, 65-69 лет у мужчин. ЭОП обнаруживается примерно у трети пациентов с диффузным токсическим зобом, однако с появлением новых методов исследования диагностика ЭОП значительно улучшилась, и, соответственно, частота выявления заболевания возросла. ЭОП может сочетаться с другой аутоиммунной патологией, как эндокринной, так и не эндокринной. В 95% случаев ЭОП развивается на фоне диффузного токсического зоба, в 5% случаев - на фоне АИТ. Согласно данным G. Bartley (1994), ежегодно ЭОП диагностируется у 16 женщин и у 2,9 мужчин на 100 000 населения.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактику ЭОП условно можно разделить на первичную и вторичную. Первичная направлена на предупреждение развития заболевания путем воздействия на факторы риска (изменение функции щитовидной железы, курение, стрессы), а вторичная - на раннее выявление заболевания, когда оно еще не проявляет себя клинически, особенно в случае, если раннее выявление будет способствовать улучшению результатов лечения.

СКРИНИНГ

Не проводится.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Первая систематическая классификация ЭОП была опубликована в 1969 г. Американской тиреоидной ассоциацией под руководством С. Вернера. В 1977 г. была издана переработанная классификация NOSPECS (табл. 13.11). Она определяет степень функциональных и косметических нарушений на любой из стадий/фаз заболевания независимо от активности процесса.

Таблица 13.11. Классификация эндокринной офтальмопатии NOSPECS (модифицированная 1977 г.)

Класс	Стадия	Клинические проявления
0 *(No signs or symptoms)*	Отсутствие патологических изменений и симптомов со стороны глаз	
1 *(Only signs)*	Единичные симптомы	
2 *(Soft tissue involvement)*	Изменения мягких тканей орбиты	
	0	отсутствуют
	a	незначительно выражены
	b	умеренно выражены
	c	резко выражены
3 *(Proptosis)*	Экзофтальм	
	0	отсутствует
	a	незначительно выражен (3-4 мм больше нормы)
	b	умеренно выражен (5-7 мм больше нормы)
	c	резко выражен (=8 мм)
4 *(Extraocular muscle involvement)*	Изменение экстраокулярных мышц	
	0	отсутствует
	a	ограничение движения глазных яблок в крайних отведениях
	b	ограничение движения глазных яблок
	c	фиксированное глазное яблоко (одно или оба)
5 *(Corneal involvement)*	Изменение роговицы	
	0	отсутствует
	a	сухость
	b	изъязвление
	c	помутнение, некроз, перфорация
6 *(Sight loss)*	Снижение зрения	
	0	отсутствует
	a	незначительно выражено (острота зрения 0,63-0,5)
	b	умеренно выражено (острота зрения 0,4-0,1)
	c	резко выражено (менее 0,1)
NOSPECS		

В отечественной практике офтальмологи используют классификацию А.Ф. Бровкиной и соавт. (1985), в которой выделяются три формы ЭОП:

• тиреотоксический экзофтальм;

• отечный экзофтальм;

• эндокринная миопатия.

Другой клинической характеристикой ЭОП является активность. Под **активностью** понимают воспалительную фазу заболевания, при которой активно манифестируют и прогрессивно нарастают клинические проявления ЭОП. В неактивную фазу ЭОП процесс

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

остается стабильным несмотря на то, что у пациента сохраняются функциональные и косметические дефекты. Оценка активности необходима с клинических позиций, так как определяет выбор и тактику лечения пациента.

Шкала активности ЭОП *Clinical activity score* (табл. 13.12) была предложена M.P. Mourits с соавторами в 1989 г. Она представляет собой простую систему оценки в баллах, позволяющую разделить пациентов на лиц с активной и неактивной стадией заболевания. Активность оценивается максимально в 7 баллов, по наличию 2 симптомов и 5 признаков воспаления.

Таблица 13.12. Шкала клинической активности эндокринной офтальмопатии *(Clinical activity score)*

1. Болезненное чувство давления за или перед глазами (спонтанная ретробульбарная болезненность)
2. Боль при попытках посмотреть вверх, в стороны или вниз (боль при движении глаз)
3. Краснота (эритема) века (век)
4. Покраснение конъюнктивы
5. Припухлость (отек) века (век)
6. Хемоз
7. Отек слезного мясца или плики (полулунной складки)
Количество баллов по шкале *Clinical activity score*

Верификация активности проводится на основании осмотра и опроса пациента. За наличие одного симптома дается 1 балл. **Об активности процесса свидетельствует суммарный балл по данной шкале 3 и более.**

ЭТИОЛОГИЯ

Среди пусковых факторов заболевания рассматривают вирусную (ретрови-русы) или бактериальную *(Yersinia enterocolitica)* инфекции, токсины, курение, радиацию, стрессы.

В основе патологического процесса ЭОП лежит поражение мягких тканей глазницы на фоне нарушенной функции щитовидной железы, характер и степень поражения которой могут быть различными. По данным А.Ф. Бровкиной с соавт. (1993), при длительном наблюдении за больными с ЭОП дисфункция щитовидной железы была обнаружена у 81,5% больных, из них у 73,4% - гиперфункция, у 8,1% - гипофункция; у 18,5% больных на фоне выраженной картины ЭОП - эутиреоидное состояние.

Четкой генетической предрасположенности к ЭОП не выявлено. С предрасположенностью к ЭОП ассоциируется ген CTLA4. Полиморфизм аллели G в экзоне 1 CTLA4 A/G также ассоциируется с ЭОП (отношение шансов: 1.65). Частота аллели G коррелирует с тяжестью ЭОП. С ЭОП ассоциируется аллель T в интроне 1 CTLA4 C/T, но не полиморфизм CTLA4 C/T в промоторе (отношение шансов: 1.70).

ПАТОГЕНЕЗ

Существует несколько теорий патогенеза ЭОП.

• Первая теория. В качестве возможного механизма рассматривается перекрестное реагирование антител к тканям щитовидной железы с тканями глазницы, наиболее часто встречающееся при диффузном токсическом зобе. На это указывает частое сочетание (в 70% случаев) ЭОП и диффузного токси-

ческого зоба, частое одновременное их развитие, уменьшение выраженности глазных симптомов при достижении эутиреоза. Обнаружение экспрессии рецептора ТТГ в орбитальной жировой и соединительной ткани у пациентов с ЭОП позволило предположить, что таким общим антигеном является рецептор ТТГ. В ряде исследований показано, что между активностью ЭОП и уровнем антител к рецептору ТТГ существует прямая зависимость. В настоящее время орбитальные фибробласты рассматриваются как главная мишень аутоиммунного процесса, на которых в процессе дифференцировки из преадипоцитов повышается экспрессия рецептора ТТГ. Под действием стимуляции провоспалительными цитокинами орбитальные фибробласты взаимодействуют с активированными аутореактивными иммунными клетками, присутствующими в орбитальных тканях. В результате они продуцируют избыток гликозаминогликанов, пролиферируют и могут дифференцироваться в адипоциты и секретировать цитокины, хемокины и избыток простаглан-динов Е2. С другой стороны, экспрессия рецептора ТТГ в орбитальной ткани выявляется и у больных диффузным токсическим зобом без ЭОП, и не у всех пациентов с высоким уровнем антител к рецептору ТТГ развивается ЭОП. • Вторая теория рассматривает ЭОП как самостоятельное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением ретробульбарных тканей. Под действием пусковых механизмов у генетически предрасположенных лиц в мягких тканях глазницы экспрессируются аутоантигены. При ЭОП существует антиген-специфический дефект Т-супрессоров, что делает возможным выживание и размножение клонов Т-хелперов, направленных против аутоантигенов щитовидной железы и мягких тканей глазницы. В ответ на появление аутоантигенов Т-лимфоциты и макрофаги, инфильтрируя мягкие ткани, высвобождают цитокины, которые индуцируют образование молекул *major histocompatibility complex* класса II, молекул адгезии и белков теплового шока. Цитокины стимулируют пролиферацию фибробластов, выработку коллагена и гликозаминогликанов, которые с белками образуют протеогликаны, способные связывать воду и вызывать отек мягких тканей глазницы. При тиреотоксикозе дефект иммунологического контроля усугубляется: при декомпенсированном диффузном токсическом зобе уменьшается количество Т-супрессоров, снижается активность естественных киллеров, что приводит к синтезу аутоантител В-лимфоцитами и запуску аутоиммунных реакций.

Развитие ЭОП при гипотиреозе можно объяснить следующим образом. В норме T_3 ингибирует синтез гликозаминогликанов. При дефиците T_3 ингибирующий эффект уменьшается. Кроме того, высокий уровень ТТГ приводит к увеличению экспрессии *HLA*-DR на тиреоцитах, что усиливает патологический процесс.

Увеличение объема глазодвигательных мышц и ретробульбарной клетчатки приводит к повышению ретробульбарного давления в замкнутой костной полости и развитию характерной клинической картины.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основными начальными проявлениями ЭОП являются: **экзофтальм, периор-битальные отеки и глазодвигательные нарушения.**

Развитие экзофтальма связано с анатомическими особенностями орбиты. Орбита представляет собой замкнутое пространство, неспособное к растяжению, поскольку она ограничена со всех сторон четырьмя костными стенками. Как правило, больные жалуются на боли или чувство тяжести, сдавления, распирания в орбите и на выпячивание глазного яблока. Нарастание экзофтальма сопровождается линейным натяжением экстраокулярных мышц с ограничением их под-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

вижности и зрительного нерва с последующим развитием оптической нейропатии. Периорбитальные отеки создают картину отечного экзофтальма. На стадии выраженной клинической симптоматики отек век сопровождается гиперемией кожи или даже некоторой синюшностью (из-за венозного стаза). Отечность чаще локализуется в области верхнего века, но может захватывать и нижнее. У пациентов с отечным экзофтальмом в процесс вовлекается слезная железа. Она увеличивается в объеме и может смещаться к наружному краю верхней орбитальной стенки или наоборот кзади, вызывая асимметрию положения век. На стороне, где вовлечена слезная железа, может появиться валикообразный или подушкообразный отек верхнего века и незначительный птоз. При этом в области верхнего века может быть пропальпировано опухолевидное образование. Вовлечение в патологический процесс слезной железы сопровождается усилением слезопродукции и появлением слезотечения. По мере того, как проптоз и ширина глазной щели увеличиваются, компенсаторные возможности слезной железы по выработке секрета истощаются, развивается синдром «сухого» глаза. Отек конъюнктивы (хемоз) проявляется ее утолщением, которая при этом слегка приподнимается над склерой. Хемоз может быть «белым» и «красным». Увеличение ширины глазной щели приводит к увеличению испарения слезы, что вместе с нарушением процесса моргания вызывает развитие точечных поверхностных эрозий и симптомов раздражения поверхности глаза.

Вовлечение в воспалительный процесс экстраокулярных мышц, осуществляющих движения глазного яблока, сопровождается изменением положения глаза в орбите и нарушением его глазодвигательных функций. Клинически это проявится косоглазием, отсутствием слаженной координации движений глазных яблок, недостаточностью конвергенции и ослаблением аккомодации, т.е. развитием глазодвигательных нарушений, что при наличии асимметрии приводит к возникновению диплопии. На фоне сформировавшегося в течение 6-12 мес фиброза экстраокулярных мышц развивается стойкое косоглазие. Подвижность глаза резко ограничивается. Диплопия становится постоянной и мучительной. Попытки приспособиться к диплопии приводят к формированию вынужденного положения головы. Увеличение объема экстраокулярных мышц в области их брюшка и в зоне циннова кольца у вершины орбиты (апикальный синдром) приводит к компрессии зрительного нерва и нарушению кровотока. В нижней и верхней глазничных венах орбиты снижается приток и отток крови, что приводит к повышению внутриглазного давления. На этой стадии заболевания больные чаще всего жалуются на постоянные боли в глазу, затруднения при движении глазами, мучительное двоение, ощущение «песка в глазах», запорошенности, засоренности, эпизодическое или даже постоянное слезотечение, возможно изменение рефракции с сохранением или со снижением зрительных функций, нарушение цветовой чувствительности, периферического и центрального зрения. При проведении компьютерной периметрии выявляются центральные и парацентральные скотомы с последующим выпадением полей зрения.

Вовлечение в процесс роговицы приводит к снижению ее прозрачности, остроты зрения вследствие развития стойких помутнений: от небольших полупрозрачных инфильтратов (облачко) до грубых рубцов - бельмо. Наиболее тяжелая кератопатия развивается при сочетании экзофтальма с ретракцией верхнего века и лагофтальмом (несмыканием глазной щели), что обусловливает длительное обнажение роговицы, хроническую гиперемию конъюнктивы, полулунной складки и слезного мясца. При несвоевременном лечении заболевание переходит в тяжелую клиническую форму. В условиях нарушения чувствительности и трофики роговицы, снижения активности роговичного рефлекса и слезопродукции нарастающий экзофтальм и/или лагофтальм сопровождается развитием эрозий и язв роговицы. При присоединении инфекции возможно гнойное расплавление роговицы с невозвратимой утратой зрительных функций.

Наиболее тяжелым проявлением ЭОП является оптическая нейропатия. Начало оптической нейропатии чаще протекает бессимптомно. Однако при тщательном опросе пациенты предъявляют жалобы на эпизоды затуманивания зрения, фрагментарной потери зрения или снижение цветовой насыщенности и контрастности. Явная клиническая манифестация оптической нейропатии ассоциируется с центральными, парацентральными и/или расположенными в нижне-височной области относительными или абсолютными дефектами в поле зрения в виде скотом.

А.Ф. Бровкина выделяет липогенный вариант отечного экзофтальма, основной характеристикой которого является отсутствие увеличения экстраокулярных мышц при выраженном отеке ретробульбарной клетчатки. Липогенный вариант протекает более доброкачественно. Несмотря на выраженный проптоз и пери-орбитальные отеки, движения экстраокулярных мышц сохраняются в полном объеме. У больных с липогенным вариантом редко развиваются оптическая ней-ропатия, изменения глазного дна, ухудшение остроты зрения и цветового зрения, так как отсутствует компрессия зрительного нерва. Наличие липогенного варианта подтверждается различными методами визуализации, которые не выявляют или выявляют очень умеренное утолщение экстраокулярных мышц.

При другом варианте ЭОП - эндокринной миопатии происходит значительное утолщение экстраокулярных мышц, без особого увеличения ретробульбарной клетчатки. У таких больных наблюдается нарушение функции экстраокулярных мышц с развитием диплопии, косоглазия, расстройством бинокулярного зрения, но без выраженного экзофтальма. Фиброз развивается быстро, через 3-4 мес от первых клинических проявлений, что дополнительно ограничивает подвижность экстраокулярных мышц за счет образования спаек и развития контрактуры. У больных с миопатией практически отсутствуют отек периорбитальных тканей и поражение роговицы. Эта форма ЭОП тяжело поддается лечению, а уже развившаяся диплопия и косоглазие не имеют обратного развития.

ДИАГНОСТИКА Анамнез

В большинстве случаев ЭОП развивается одновременно с манифестацией диффузного токсического зоба (56%), но может появиться через несколько лет после его начала (18%) или предшествовать развитию тиреотоксикоза (26%).

Физикальное обследование

Выявляет изменение мягких тканей орбиты, наличие и степень экзофтальма (в миллиметрах по экзофтальмометру Гертля), периорбитальные отеки, наличие внутриглазной гипертензии, нарушение функции глазодвигательных мышц, поражение роговицы, нарушение зрения.

Алгоритм обследования врача-офтальмолога включает проведение:

• визометрии;

• тонометрии по Маклакову;

• исследование орбитального статуса (включая экзофтальмометрию, определение объема движений глаза, ширины глазной щели, величины лагофталь-ма и др.);

• биомикроскопии;

https://t.me/medicina_free

• офтальмоскопии;

• компьютерной периметрии (уточненные поля зрения);

• исследования цветового зрения (по таблицам Рабкина);

• КТ орбит в 2 проекциях с обязательной денситометрией мягких тканей или МРТ орбит.

Лабораторные исследования

Для определения функциональной активности щитовидной железы исследуется уровень ТТГ, свободного T_4, свободного T_3 в сыворотке крови, антител к рецептору ТТГ. В активной фазе ЭОП повышается содержание глюкозоаминогликанов в моче. Однако ложные положительные результаты можно получить при повышенной деструкции соединительной ткани (остеомаляции, злокачественных новообразованиях, ревматоидном артрите и т.д.).

Инструментальные исследования УЗИ щитовидной железы.

УЗИ орбит. При ультразвуковом сканировании у больных с отечным экзофтальмом выявляется расширение ретробульбарной зоны, определяется плотность и величина 4 прямых мышц глаза, измеряется диаметр акустического канала зрительного нерва. Суммарная толщина прямых мышц глаза у здоровых людей в среднем составляет 16,8 мм, у больных ЭОП она может достигать 22,6 мм. Канал зрительного нерва также увеличивается в среднем на 22% по сравнению с нормой. По мере развития фиброза мягких тканей орбиты ширина ретробульбарной зоны сокращается, толщина экстраокулярных мышц сохраняется, но становится неравномерной. Ультразвуковое сканирование позволяет визуализировать только $^2/_3$ орбиты, в то время как вершина орбиты остается немой зоной. Более объективно оценить состояние мягких тканей орбит можно при помощи КТ или МРТ. При КТ нормальной орбиты в аксиальной проекции визуализируются глаз, зрительный нерв, глазодвигательные мышцы, слезная железа, ретробульбарная клетчатка, верхняя глазничная вена, костные стенки, верхняя и нижняя глазничные щели, зрительный канал. Ранняя диагностика ЭОП строится на выявлении увеличения размеров нижней прямой мышцы и/или отека ретробульбарной клетчатки. При этом минимальные отклонения от нормы, выявляемые на серии томограмм, выполненных с толщиной срезов более 4 мм, могут быть пропущены или низко информативными. Второй по частоте и последовательности вовлечения в аутоиммунный процесс при ЭОП является медиальная прямая мышца. К ней присоединяются верхняя прямая и косая экстраокулярная мышцы. Двустороннее вовлечение в орбитальный процесс на КТ наблюдалось приблизительно у 50-75% пациентов с предположительным односторонним поражением глаз. По мере прогрессирова-ния ЭОП структура экстраокулярных мышц становится неоднородной, плотность их, по данным КТ, повышается. ЭОП сопровождается повышением плотности ретробульбарной клетчатки в результате ее отека в среднем до -64 HU (при норме -120 HU). О наличии фиброза свидетельствовало повышение плотности экстраокулярных мышц (+50-+98 HU, при норме до +49 HU), ретробульбарной клетчатки (от -30 до +20 HU при норме от -112 до -65 HU), плотности слезной железы и визуализация рубцовых изменений в ретробульбарных тканях.

Одним из основных параметров, получаемых при проведении **МРТ,** является интенсивность сигнала. Кроме стандартных Т1- и Т2-взвешенных изображений, дополнительную информацию могут предоставить специальные магнитно-резонансные программы: TIRM- и STIR-последовательности. Данные последовательности за счет подавления сигнала от жировой клетчатки могут быть полезными в дифференциации мягких тканей орбиты и обнаружении отека экстраокулярной мышцы. Интенсивность сигнала на STIR-срезе непосредственно связана с увеличением времени релаксации Т2, обусловленным увеличением содержания воды в тканях. Благодаря свойству подавления сигнала от ретробульбарной клетчатки на данной магнитно-резонансной последовательности становится доступна не только качественная, но и количественная оценка отека и инфильтрации экстраокулярной мышцы в активную фазу ЭОП в виде регистрации гиперинтенсивно-

го сигнала от них. Увеличение соотношения интенсивности сигнала экстраокулярной мышцы к интенсивности сигнала височной мышцы соответствующей стороны ассоциируется с нарастанием клинической симптоматики заболевания по шкале *Clinical activity score*. В активную фазу сигнал височной мышцы достоверно увеличивается в среднем с 2,6 до 3,3. У пациентов с неактивной ЭОП сигнал височной мышцы в среднем не превышает 2,0. По мере нарастания клинических проявлений ЭОП отмечается достоверное увеличение интенсивности сигнала экстраокулярной мышцы. Подавление Т2-сигнала и снижение интенсивности сигнала экстраокулярной мышцы на STIR-срезе ассоциируется с формированием фиброза.

Проводить **КТ, МСКТ** необходимо для уточнения истинных причин снижения зрения. При декомпенсации заболевания утолщенные экстраокулярные мышцы сдавливают зрительный нерв в задней трети орбиты, диаметр зрительного нерва уменьшается на 1-2 мм в результате резкого растяжения. КТ, МРТ-признаком компрессии зрительного нерва является интракраниальный пролапс жировой ткани. Этот симптом имеет высокую чувствительность (73%) и специфичность (96%) и является важным диагностическим признаком. Кроме того, отмечаются отек периорбитальных тканей (75%), увеличение слезных желез с нечеткостью их контуров (41%), нечеткость контуров зрительного нерва (37%), утолщение верхней глазничной вены (29%).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Проводится с экзофтальмом опухолевого генеза, кровоизлиянием или воспалительным процессом в орбите, увеличением размеров самого глазного яблока при глаукоме и высокой близорукости, поражением соседних пазух носа.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

При наличии симптомов ЭОП пациент должен быть направлен к эндокринологу для выявления аутоиммунной патологии щитовидной железы: диффузного токсического зоба или АИТ (исследуется уровень ТТГ, свободный T_4, свободный T_3 антитела к рецептору ТТГ, антитела к тиропероксидазе, УЗИ щитовидной железы).

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Диффузный токсический зоб 2-й степени, средней тяжести, в стадии компенсации. ЭОП, тяжелой степени, активная фаза, оптическая нейропатия, диплопия.

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективность лечения зависит от правильно поставленного диагноза, точности определения активности процесса в орбите и тяжести клинических проявлений ЭОП, от субъективной оценки качества жизни, от индивидуальных характеристик пациента. Лечение ЭОП комплексное, и его необходимо проводить совместно офтальмологом и эндокринологом с учетом степени тяжести заболевания и нарушения функции щитовидной железы.

https://t.me/medicina_free

Цели лечения

Основной задачей лечения является уменьшение клинических проявлений ЭОП, предупреждение развития кератопатии, снижение внутриглазного и ретро-бульбарного давления, подавление деструктивных процессов в тканях орбиты, увлажнение конъюнктивы, предупреждение прогрессирования ЭОП и развития слепоты, улучшение качества жизни и восстановление зрения. Непременным условием успешного лечения является достижение эутиреоидного состояния.

Показания к госпитализации

Тяжелое течение ЭОП, наличие прогрессирующего экзофтальма, лагофтальма, поражения роговицы, резкого ограничения подвижности глазных яблок, хемоза, кератопатии, симптомов оптической нейропатии требуют срочной госпитализации больных.

Немедикаментозное лечение

В активную фазу ЭОП проводится лучевая терапия на область орбит в суммарной дозе 16 или 20 Гр на курс. Эффективность лечения зависит от длительности существования ЭОП. Положительные результаты наблюдаются при анамнезе заболевания не более 12 мес. Наиболее эффективна лучевая терапия орбит в первые 6 мес от манифестации заболевания. Лучевая терапия обычно хорошо переносится, однако может вызывать преходящее обострение симптомов, которое можно предотвратить назначением глюкокортикоидов. Хотя катаракта после проведения лучевой терапии может возникнуть раньше, чем обычно, она легко устраняется хирургической коррекцией. Тяжелая гипертония и диабетическая ретинопатия являются противопоказаниями к проведению лучевой терапии. Диабет без ретинопатии может рассматриваться как относительное противопоказание к облучению. Лучевая терапия эффективна только в активную фазу ЭОП, менее эффективна в стадию перехода, когда начался фиброз, и абсолютно неэффективна в стадию закончившегося фиброза.

Медикаментозное лечение

Длительный некомпенсированный тиреотоксикоз является установленным фактором риска тяжелого течения ЭОП, что определяет необходимость компенсации тиреотоксикоза в максимально возможные сроки. В настоящее время нет убедительных данных о влиянии дозы или режима приема тиреостатиков (монотерапии или блокирования с последующим приемом левотироксина натрия) на течение ЭОП, но в отдельных случаях, когда трудно добиться стойкой компенсации, схема «блокируй и замещай» может иметь преимущество, так как позволяет длительно поддерживать эутиреоидное состояние.

При неэффективности тиреостатической терапии показано радикальное лечение: хирургическое или РЙТ. Методом выбора является тиреоидэктомия, так как у больных после неполного удаления щитовидной железы отмечают стойкое повышение антител к рецептору ТТГ. Предполагается, что длительная персистен-ция антител к рецептору ТТГ способствует затяжному течению ЭОП с поддержанием активности воспаления, увеличению проптоза, ретракции век и ширины глазной щели, т.е. к увеличению тяжести. Это снижает шансы пациентов на возврат к исходному косметическому статусу со стороны глаз и зрительному комфорту.

В неактивную фазу ЭОП проводится РЙТ. Достижение пострадиационного гипотиреоза имеет существенное значение для клинического течения ЭОП. Факторами риска ухудшения течения ЭОП после радиойодтерапии являются: сохраняющийся тиреотоксикоз в течение 12 мес после РЙТ (RR=5,1; p <0,01), исходный объем щитовидной железы ≥50 мл (RR=6,7; p <0,001), персистенция антител к рецептору ТТГ ≥10 UI/l в течение года (RR=5,4; p <0,01) и курение (RR=3,2; p <0,001). При гипотиреозе проводится заместительная терапия левотироксином натрия под контролем уровня ТТГ.

Ухудшение состояния глаз возникает при резком переходе от одного состояния к другому, поэтому после оперативного лечения диффузного токсического зоба или РЙТ необходимо тщательно следить за уровнем гормонов щитовидной железы в крови и проводить профилактику и адекватное лечение гипотиреоза или тиреотоксикоза (в случае неэффективной РЙТ).

При планировании оперативного лечения или РЙТ необходимо учитывать степень активности ЭОП. Пациентам с неактивной фазой (*Clinical activity score* <3) предварительная подготовка не требуется, назначается только симптоматическое лечение в зависимости от выявляемой симптоматики (синдром «сухого» глаза, ретракция век, диплопия, лагофтальм, повышение внутриглазного давления). При наличии синдрома «сухого» глаза (ощущение песка в глазах, слезотечение и фотофобия) и лагофтальма назначаются искусственные заменители слезы и глазные гели. При повышении внутриглазного давления назначаются антиглау-комные капли.

При высокоактивном процессе в орбитах (*Clinical activity score* ≥5) хирургическое лечение или РЙТ следует отложить до уменьшения выраженности воспаления. При низкоактивном процессе в орбитах (*Clinical activity score=3-4)* назначаются глюкокортикоиды перорально через 1-3 дня после операции или РЙТ (начиная с 0,3-0,5 мг преднизолона на кг массы тела в день с последующим снижением дозы и отменой препарата примерно через 1-3 мес).

Симптоматическое лечение

Всем пациентам с ЭОП и повреждением роговицы рекомендуется применение препаратов искусственной слезы в течение дня и/или мазей на ночь. Применение призматических линз позволяет контролировать преходящее или постоянное двоение в глазах, а сон с возвышенным положением головы позволяет уменьшить отек век по утрам. Спорным является введение ботулинического токсина в леватор верхнего века при ретракции век, которое проводится только в специализированных центрах.

Патогенетическое лечение

Лечение ЭОП легкой степени. Легкая форма ЭОП обычно диагностируется на основании невыраженного отека век, конъюнктивы и гиперемии, умеренного проптоза (<3 мм), легкой ретракции век (<2 мм) и очень слабого, если такое имеется, вовлечения экстраокулярных мышц. У большинства пациентов с легкой степенью ЭОП, особенно с удовлетворительным качеством жизни, методом выбора является выжидательная тактика и наблюдение. В случае если легкая ретракция век, отек мягких тканей или экзофтальм значительно ухудшают качество жизни или имеется тенденция к прогрессированию болезни, будет оправдано лечение, применяемое при ЭОП средней степени тяжести.

Лечение ЭОП средней и тяжелой степени. При выборе метода лечения следует прежде всего учитывать активность ЭОП.

Лечение пациентов с активной фазой ЭОП. Пациенты с активной ЭОП средней или тяжелой степени (*Clinical activity score* ≥3/7) должны получать иммуносупрес-сивную терапию глюкокортикоидами, лучевую терапию или их комбинацию.

https://t.me/medicina_free

Глюкокортикоиды. При пероральном приеме глюкокортикоиды оказываются эффективными примерно в 60% случаев, тогда как при ретробульбарном введении - только в 40% случаев. Пероральное введение глюкокортикоидов (начальная доза 60-80-100 мг преднизолона, или ≈1 мг/кг массы тела) требует применения высоких дозировок в течение длительного времени. Глюкокортикоиды эффективно устраняют клинические проявления со стороны мягких тканей, уменьшая отеки, гиперемию, хемоз, увеличивая подвижность экстраокулярных мышц и остроту зрения. В то же время их воздействие на проптоз ограничено. У пациентов с миогенной формой ЭОП раннее лечение глюкокортикоидами (в первые 3-4 мес от манифестации глазных симптомов) позволяет уменьшить риск развития непреходящей диплопии, вызванной фиброзом экстраокулярных мышц. После достижения клинического эффекта доза глюкокортикоидов постепенно снижается, примерно на 5-10 мг в неделю, и зависит от клинической реакции на отмену. Достаточно часто при снижении дозы глюкокортикоидов или в случае их отмены развивается рецидив ЭОП, что потребует увеличения дозы и более длительного лечения.

Длительный прием пероральных глюкокортикоидов может вызвать ряд побочных эффектов: развитие остеопороза, медикаментозного синдрома Кушинга, гипертонии, стероидного диабета, обострение язвенной болезни, сопутствующих инфекций. В таких случаях, а также с профилактической целью возможно применение препаратов кальция, витамина D, калия, бисфосфонатов, средств, снижающих кислотность желудка, соблюдение диеты.

В настоящее время методом выбора для лечения активной ЭОП является внутривенное введение глюкокортикоидов в режиме пульс-терапии. В литературе описано несколько случаев летального исхода от токсического гепатита и тромбоэмболии при превышении кумулятивной дозы метилпреднизолона более 10 г. В этой связи рекомендуется ограничение курсовой суммарной дозы метилпреднизолона до 8 мг во избежание развития острой дистрофии печени с летальной печеночной недостаточностью. Во избежание тяжелых осложнений до назначения лечения необходимо исключить нарушение функции печени, вирусный гепатит в анамнезе, гипертонию, тромбофлебит, обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, декомпенсацию диабета, обострение инфекции мочевыводящих путей и глаукому. Также не рекомендуется резко, с большой дозы, обрывать лечение, так как это может привести к обострению сопутствующих заболеваний, в частности гепатита.

Внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном используется в различных режимах, курсовой дозе, интервалах между курсами и продолжительности лечения, и нет доказательств о преимуществе любой из схем.

Схемы в/в пульс-терапии метилпреднизолоном:

• 1000 мг/нед метилпреднизолона в течение 6 нед (кумулятивная доза 6 г) [Macchia P.E. et al, 2001];

• 500 мг метилпреднизолона через 48 ч (кумулятивная доза 12 г) с приемом преднизолона *per os* по 40 мг/день между инъекциями [Kauppinen-Makelin R. et al., 2002];

• 1000 мг метилпреднизолона 3 последующих дня/нед, затем 500 мг 2-я, 3-я, 4-я неделя, 250 мг 5-7-я неделя, 125 мг следующие 4-5 нед. Интервал между инъекциями - 10-12 дней (кумулятивная доза - 6 г). В промежутках между иньекциями назначаются поддерживающие дозы преднизолона *per os* по 25-30 мг/день с постепенным уменьшением дозы на 5 мг каждые 10-14 дней после последней инъекции [Бровкина А.Ф., 2004];

• 500 мг в неделю метилпреднизолона в течение 6 нед, затем 250 мг/нед в течение 6 нед (кумулятивная доза 4,5 мг) [Kahaly G.J. et al., 2005];

• 500 мг метилпреднизолона 3 последующих дня, затем прием преднизолона *per os* по 0,7 мг/кг/день (кумулятивная доза 1,5 мг) [Ng et al., 2005].

Максимальная концентрация препарата в крови развивается через 1 ч после введения с последующим снижением в течение 6-7 ч. Метилпреднизолон накапливается в различных тканях, причем больше в воспаленных, чем в нормальных. Пульс-терапия позволяет достигнуть быстрого (в течение 24 ч), но нестабильного эффекта. Часто через 4-12 нед после отмены лечения симптомы ЭОП возобновляются.

При тяжелом, угрожающем зрению поражении роговицы показаны частое применение глазных мазей, увлажнителей, тарзоррафия (полное или частичное ушивание век) или другие временные меры для создания условий для заживления роговицы. В случае перфорации роговицы/тяжелого язвенного поражения необходимо применение антибиотиков, проведение кератопластики или пересадки роговицы.

Другие методы лечения включают в себя аналоги соматостатина, циклоспорин, азатиоприн, циамексон и внутривенное введение иммуноглобулинов, но они не являются препаратами выбора из-за меньшей эффективности и высокой токсичности.

В качестве специфического лечения рассматриваются моноклональные антитела, направленные к различным антигенам, экспрессируемым на иммунных клетках и вовлеченным на разных уровнях в аутоиммунные реакции: этанерцепт, анакин-ра, ритуксимаб. Эти препараты подавляют созревание В-лимфоцитов на ранней стадии. Ритуксимаб представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, находящемуся на поверхности нормальных и измененных В-лимфоцитов. По структуре ритуксимаб относится к иммуноглобулинам класса G_1. В результате терапевтического воздействия на клетки CD20+ исчезают В-лимфоциты во всех промежуточных стадиях В-клеточного созревания и также активированные клетки памяти и короткоживущие плазматические клетки, без воздействия на регенерацию В-клеток из стволовых клеток и продукцию иммуноглобулинов плазматическими клетками. Было показано, что ритуксимаб оказывает значительный эффект на активность и тяжесть ЭОП.

При стероидрезистентных формах ЭОП проводится плазмаферез или гемосорб-ция.

Хирургическое лечение Декомпрессия орбиты

В том случае, если у пациентов с тяжелой формой ЭОП, осложненной оптической нейропатией, выраженным проптозом, изъязвлением роговицы, подвывихом глазного яблока, формированием выраженного косметического дефекта, через 2 нед ответ на внутривенное введение глюкокортикоидов отсутствует или незначителен, или развиваются серьезные побочные эффекты, проводится срочная декомпрессия орбит для предупреждения развития слепоты. Орбитальная декомпрессия представляет собой увеличение объема для содержимого орбиты либо за счет расширения костной составляющей орбиты, либо за счет удаления жировой клетчатки, либо то и другое вместе. На сегодняшний день хирургическая декомпрессия включает удаление медиальной стенки, основания орбиты, латеральной стенки, в то время как от удаления верхней стенки отказались, так как вклад этой техники в увеличение объема орбит является минимальным и ассоциируется с побочными эффектами и осложнениями. Чаще

https://t.me/medicina_free

хирургическое лечение проводится в неактивную (не менее 6 мес) фазу ЭОП и включает реконструктивную декомпрессию орбит при выраженном экзофтальме или ретробульбарной боли.

Операции на глазодвигательных мышцах

Диплопия, развившаяся в начале заболевания, связана с отеком и нарушением функции экстраокулярных мышц. Она может быть устранена иммуносупрессив-ной или лучевой терапией. Диплопия, развившаяся в неактивную фазу, связана с фиброзом экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки и может быть устранена только хирургически.

Изменения со стороны век (ретракция, лагофтальм, птоз, отек) требуют выполнения операции на веках. Наиболее частой проблемой хирургического лечения ретракции верхнего века при ЭОП считают установление после операции неправильного уровня века.

Абсолютному большинству пациентов с ЭОП оперативное лечение не требуется. В том случае, если оно показано, операции на глазодвигательных мышцах и веках, а также декомпрессия глазницы позволяют улучшить зрительные функции и внешний вид пациента.

Показания к консультации других специалистов

Лечение проводится совместно офтальмологом, эндокринологом, офтальмохи-рургом, нейрохирургом, радиологом, отоларингологом.

Примерные сроки нетрудоспособности

14-21 день.

Дальнейшее ведение

Определение тактики лечения тиреотоксикоза (медикаментозное, оперативное, лечение радиоактивным йодом). Систематический контроль функции щитовидной железы. Офтальмологический контроль через 3-6 мес. Предупреждение прогрес-сирования ЭОП и развития осложнений: контроль состояния роговицы, внутриглазного давления, диагностика зрительных расстройств. Диспансерное наблюдение 1 раз в год при отсутствии признаков прогрессирования заболевания.

Информация для пациента

Пациент должен быть информирован, что у курильщиков ЭОП развивается чаще и имеет более тяжелое течение, эффективность терапии ЭОП у курильщиков значительно ниже, чем у некурящих. Изменение функционального состояния щитовидной железы как в сторону гипофункции, так и декомпенсации тиреотоксикоза также оказывает негативное влияние на течение ЭОП. Другие факторы риска (стрессы, переохлаждение, перегревание, повышенная инсоляция, истощение) могут утяжелять течение ЭОП. Больного следует предупредить о сложности и длительности лечения.

ПРОГНОЗ

Возможно стойкое сохранение экзофтальма с развитием косоглазия и диплопии. При злокачественном течении ЭОП и отсутствии своевременных медикаментозных и хирургических вмешательств нарушается функция зрительного анализатора вплоть до полной потери зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ЭОП была и остается одной из актуальнейших проблем на «стыке» офтальмологии и эндокринологии. Дальнейшее изучение патогенеза, совершенствование методов диагностики и лечения этой патологии позволят оказывать квалифицированную и своевременную помощь большому количеству пациентов с этой патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. - М., 2004. - 176 с.

2. Бровкина А.Ф., Аубакирова А.С. Внутренняя декомпрессия орбиты при некомпенсированном отечном экзофтальме // Вестник офтальмологии. - 2006. - №3. - С. 3-6.

3. Бровкина А.Ф., Павлова Т.Л. Эндокринная офтальмопатия с позиций офтальмолога и эндокринолога // Вестник офтальмологии. - 2000. - №1. - С. 11-14.

4. Пантелеева О.Г., Куроедов А.В., Шамшинова А.М. и др. Морфофункциональные характеристики сетчатки и зрительного нерва при эндокринной офтальмопатии // Вестник офтальмологии. - 2006. - №4. - С. 25-28.

5. Родионова Т.И., Фаттахова Е.К. Аутоиммунная офтальмопатия: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике, клиническом течении и лечении // Клиническая тиреоидология. - 2004. - Т. 2, №4. - С. 6-13.

6. Свириденко Н.Ю., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса // Пробл. эндокринол. - 2011. - №2. - С. 23-26.

7. Bartalena L. Glucocorticoids for Graves? ophthalmopathy: how and when // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2005. - Vol. 90. - P. 5497-5499.

8. Bonnema S.J., Bartalena L., Toft A.D., Hegedus L. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use

in goiters // Eur. J. Endocrinol. - 2002. - Vol. 147. - P. 1-11.

9. Dickinson A.J., Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment // Clin. Endocrinol. - 2001. - Vol. 55. - P. 283-303.

10. Eckstein A.K., Plicht M., Lax H., Neuhauser M. et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves? ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol. 91. -

P. 3464-3470.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

11. Krassas E.K., Wiersinga W.M. Thyroid eye disease: current concepts and the EUGOGO perspective // Thyroid International. - 2005. - N 4. - P. 3-18.

12. Lennerstrand G., Tian S., Isber B., Landau H.I. et al. Magnetic resonance imaginand ultrasound measurements of extraocules in thyroid-associated ophthalmopathy at different stages of the disease // Acta Ophthalmol Scand. - 2007. - Vol. 85. - P. 192-201.

13. Marcocci C., Bartalena L., Rocchi R. Long-term safety of orbital radiotherapy for

Graves? ophthalmopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2003. - Vol. 88. - P. 3561- 3566.

14. McKea D., Lane C., Lazarus J.H., Baldeschi L. et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European group on Graves? orbitopathy (EUGOGO) survey // Br. J.

Ophthalmol. - 2007. - Vol. 91. - P. 455-458.

15. Moleti N., Mattina F., Salamone I., Violi M.A. et al. Effects of thyroidectomy alone or followed by radioiodine ablation of thyroid remnants on the outcome of Graves? ophthalmopathy // Thyroid. - 2003. - Vol. 13. - P. 653-658.

16. Mourits M.P., Koorneef L., Wiersinga W.M., Prummel M.F., Berghout A., van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves? ophthalmopathy: a novel approach // Br.J. Ophthalmol. - 1989. - Vol. 73. - P. 639-644.

17. Stan M.N., Garrity J.A., Bradley E.A., Woo J.J. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-actin-release octreotide for treatment of Graves? ophthalmopathy //

J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol. 91. - P. 4817.

18. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J., Mourits M.P., Baldeschi L., Boboridis K., Boschi A., Dickinson A.J., Kendall-Taylor P., Krassas G.E., Lane C.M., Lazarus J.H., Marcocci C., Marino M., Nardi M., Neoh C., Orgiazzi J., Pinchera A., Pitz S., Prummel M.F., Sartini M.S., Stahl M., von Arx G. Clinical assessment of patients with Graves? Orbitopathy: The European Group on Graves? Orbitopathy (EUGOGO) recommendations to generalists, specialists and clinical researchers // Eur. J. Endocrinol. - 2006. - Vol. 155. - P. 207-

2011.

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ

Петунина Н.А.

Тиреотоксический криз - редкое, но опасное для жизни состояние, проявляющееся резким увеличением выраженности симптомов тиреотоксикоза у больных диффузным или диффузно-узловым токсическим зобом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время тиреотоксический криз встречается реже, чем в прошлом, что является следствием хорошей подготовки к тиреоидэктомии и РЙТ. Тиреотоксический криз встречается у 1-2% пациентов, госпитализированных по поводу тиреотоксикоза, наиболее часто у больных диффузным токсическим зобом. У женщин тиреотоксический криз развивается в 3 раза чаще, чем у мужчин, однако гендерные различия отмечают не все исследования. У детей криз развивается гораздо реже, чем у взрослых.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Тиреотоксический криз характеризуется увеличением выраженности всех симптомов тиреотоксикоза (табл. 13.13). Данному осложнению более подвержены

пациенты с явным тиреотоксикозом, однако тиреотоксический криз встречается и при субклиническом тиреотоксикозе.

Основные симптомы тиреотоксического криза

- **Гипертермия и профузное потоотделение** без признаков инфекции - ключ к диагностике криза и показание для начала интенсивной терапии.
- **Поражение ЦНС.** Метаболическая энцефалопатия: возбуждение, эмоциональная лабильность, тревожность, замешательство, вплоть до развития психоза, спутанность сознания и кома.
- **Поражение сердечно-сосудистой системы.** Синусовая тахикардия, не соответствующая степени гипертермии, наджелудочковая тахикардия или мерцательная аритмия, также могут возникать признаки сердечной недостаточности или обратимой дилатационной кардиомиопатии, в том числе у относительно молодых людей (как впервые манифестирующая сердечная патология). В начале криза у большинства пациентов наблюдают систолическую АГ с высоким пульсовым давлением. Дегидратация, снижение объема циркулирующей крови вследствие рвоты, диареи, повышенного потоотделения в последующем приводит к развитию постуральной гипотензии с коллапсом. Это одна из причин летального исхода у пациентов с тиреотоксическим кризом.
- **Желудочно-кишечные проявления.** Тошнота и рвота, диарея, разлитые боли в животе, гепатомегалия. Поражение печени связано как с застойными явлениями вследствие сердечной недостаточности, так и с некротическими изменениями (острой желтой атрофией). Появление желтухи - плохой прогностический признак, требующий немедленной терапии.

Для тиреотоксического криза характерно острое начало и молниеносное течение, особенно если криз ассоциирован с оперативным вмешательством на щитовидной железе, травмой, инфекцией и т.д. Кризы, обусловленные лечением радиоактивным йодом, и спонтанные кризы протекают медленнее. При лечении радиоактивным йодом тиреотоксический криз возникает чаще в конце первой - начале второй недели после приема изотопа.

У пожилых пациентов тиреотоксический криз может протекать атипично с развитием апатичного криза и преобладанием в клинической картине крайней слабости, депрессии, летаргии.

В течение тиреотоксического криза выделяют начальную (подострую) и острую (коматозную) фазы.

- **Подострая фаза** - период от появления первых признаков до нарушения сознания и развития комы.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• **Острая (коматозная) фаза** развивается через 24-48 ч при неблагоприятном течении подострой фазы, а при бурном развитии тиреотоксического криза - уже через 12-24 ч.

Наиболее частые причины летального исхода - острая сердечная, надпочечни-ковая или печеночная недостаточность.

ЭТИОЛОГИЯ

Строгой зависимости между тяжестью тиреотоксикоза и риском развития тире-отоксического криза нет. Тиреотоксический криз обычно развивается при наличии недиагностированного или некомпенсированного тиреотоксикоза. Нет определенного сывороточного уровня тиреоидных гормонов, при котором неизбежно развивается тиреотоксический криз, возможно, важен не уровень гормонов, а скорость нарастания их концентрации. Криз имеет резкое начало и почти всегда вызывается провоцирующими факторами.

Таблица 13.13. Критерии диагностики тиреотоксического криза [Burch and Wartofsky, 1993]

Критерии	**Баллы**
Нарушение терморегуляции	5
Температура тела (°C)	10
37,2-37,7	15
37,8-38,2	20
38,3-38,8	25
38,9-39,3	30
39,4-39,9	5
>40,0	10
Сердечно-сосудистая система	15
Тахикардия (уд. /мин)	20
100-109	25
110-119	0
120-129	10
130-139	0
>140	5
Фибрилляция предсердий	10
Нет	20
Да *Застойная сердечная недостаточность*	0
Нет	10
Легкая (отеки стоп)	20
Умеренная (хрипы в нижних отделах легких)	0
Тяжелая (отек легких)	10
Желудочно-кишечные проявления	20
Отсутствуют	30
Умеренные (диарея, боли в животе, тошнота/рвота)	0
Тяжелые (желтуха)	10
Поражение ЦНС	
Отсутствует	
Легкое (возбуждение)	
Умеренное (делирий, психоз, апатия)	
Тяжелое (судороги, кома)	
Провоцирующие факторы	
Нет	
Да	
>45 - тиреотоксический криз 25-44 - надвигающийся криз <25 - криз маловероятен	

Тиреотоксический криз могут спровоцировать:

• внезапное необоснованное прекращение тиреостатической терапии;

• оперативное вмешательство на щитовидной железе;

• РЙТ;

• инфекция, сепсис (наиболее частая причина в настоящее время);

• психическая травма и эмоциональный стресс;

• травма, ожоговая травма;

• оперативное вмешательство по поводу сопутствующего заболевания (в том числе и у пациентов с недиагностированным тиреотоксикозом);

• ДКА и гипогликемия;

• роды;

• ОНМК, эпилепсия;

• тромбоэмболия легочной артерии;

• интенсивная физическая нагрузка;

• лучевая терапия;

• массивная нагрузка йодом (например, внутривенное введение контрастных веществ при рентгенологическом исследовании);

• грубая пальпация щитовидной железы;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• прием ЛС (цитотоксические препараты, передозировка салицилатов и адре-номиметиков);

• отравление фосфорорганическими соединениями.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Механизм развития тиреотоксического криза изучен недостаточно. Большинство исследователей выделяют три важнейших звена патогенеза:

• тиреотоксикоз;

• относительную НН;

• гиперактивность симпатоадреналовой системы.

Ряд авторов основную роль в развитии тиреотоксического криза отводят изменениям ЦНС (гиперактивности ее высших отделов).

Тиреотоксикоз может быть связан с различными факторами.

• Гипертироксинемия как основной фактор развития тиреотоксического криза.

• Относительное и абсолютное повышение уровня свободного T_4 вследствие снижения связывающей способности белков плазмы.

Относительная НН

• На основании полученных данных о взаимовлиянии гормонов надпочечников и щитовидной железы сделано предположение об антагонистических взаимоотношениях между ними и, как следствие, возможности развития НН у больных тиреотоксикозом.

• Часто наблюдаемая при диффузном токсическом зобе НН может иметь аутоиммунную природу.

• Функциональные возможности коры надпочечников у больных тиреотоксикозом снижены (даже при отсутствии НН как таковой). Резерв надпочечников может быть превышен при кризе (как и при любом стрессе, в том числе операционном) вследствие несоответствия возросшим потребностям.

• Кроме того, при тиреотоксическом кризе происходит изменение метаболизма кортизола в сторону увеличения образования менее активных в биологическом отношении кортизона и тетрагидрокортизона.

Гиперактивность симпатоадреналовой системы

• Активация симпатоадреналовой системы - один из механизмов быстрой мобилизации защитных сил организма, необходимой при всяком стрессе, хирургическом вмешательстве, а также тиреотоксикозе и т.д.

• Тиреоидные гормоны могут повышать чувствительность тканей к катехола-минам, увеличивая экспрессию адренорецепторов и активность аденилатци-клазы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Тиреотоксический криз дифференцируют со следующими заболеваниями и состояниями:

• с сердечно-сосудистой недостаточностью и сосудистым кризом у больных тиреотоксикозом;

• пневмонией;

• гастроэнтеритом;

• острым энцефалитом;

• периодическим тиреотоксическим параличом, обусловленным гипокалиеми-ей и потерей мышечных белков;

• эндогенным психозом, тревожными расстройствами и паническими атаками;

• диабетической, уремической и печеночной комой;

• злокачественной гипертермией;

• сепсисом;

• феохромоцитомой;

• острой лекарственной интоксикацией (кокаином, амфетаминами);

• центральным антихолинергическим синдромом;

• алкогольным делирием;

• нейролептическим злокачественным синдромом.

АНАМНЕЗ

Характерная симптоматика, выраженность ее нарастает в течение нескольких часов, реже дней. Тиреотоксикоз в анамнезе, наличие зоба и экзофтальма облегчают распознавание криза.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Характерные проявления тиреотоксического криза:

• лихорадка >40 °С - важнейший диагностический признак;

• внезапно начавшаяся синусовая тахикардия с ЧСС более 140 в минуту;

• аритмии: наджелудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий;

• неожиданное развитие сердечной недостаточности с резкой артериальной гипотензией и отеком легких;

• психические изменения: от возбуждения до психоза и комы;

https://t.me/medicina_free

• появление внешних признаков: увеличение щитовидной железы, экзофтальм.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Можно выполнять одновременно с проводимой терапией (при малейшем подозрении на тиреотоксический криз терапию необходимо начинать немедленно!).

• **Общий анализ крови.** Лейкоцитоз с умеренным сдвигом влево может присутствовать даже без инфекции. Остальные показатели - в пределах нормы.

• **Биохимический анализ крови.**

◊ Умеренная гипергликемия при отсутствии СД. Причина - повышение

гликогенолиза. ◊ Выраженная гипохолестеринемия.

◊ Значительное снижение протромбинового индекса (до 35-44%) и фибриногена.

◊ Гипопротеинемия с гиперглобулинемией.

◊ Умеренная гиперкальциемия в результате гемоконцентрации и повышения костной резорбции под влиянием тиреоидных гормонов (уровни других электролитов сыворотки остаются нормальными).

◊ Повышение активности АЛТ и АСТ, уровня билирубина (как следствие печеночной дисфункции).

◊ Увеличение активности ЩФ - следствие повышения костной резорбции и (в ответ на нее) функции остеобластов.

• **Определение тиреоидных гормонов.** Уровни свободных фракций T_3 и T_4 в сыворотке крови повышены.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характерно повышение показателя 24-часового теста поглощения радиоактивного йода.

НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Летальность по различным данным может достигать 75-90%, но ранняя диагностика и адекватная интенсивная терапия может снизить риск до 10-20%.

У 25% пациентов с тиреотоксическим кризом смерть наступает вследствие полиорганной недостаточности, частыми причинами смерти являются сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, аритмия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острые стресс-язвы ЖКТ и сепсис.

Лечение проводят в условиях реанимационного отделения. Начинать лечение следует немедленно, уже при первых клинических проявлениях, не ожидая результатов лабораторных исследований. Только своевременная активная терапия сохранит жизнь больному.

Терапию проводят по четырем направлениям: снижение уровня циркулирующих тиреоидных гормонов, борьба с гиперактивностью симпато-адреналовой системы, купирование относительной НН, симптоматическая терапия.

• Снижение уровня циркулирующих тиреоидных гормонов достигают путем подавления:

◊ синтеза новых гормонов;

◊ секреции гормонов;

◊ периферической конверсии T_4 в T_3.

• Для блокирования синтеза тиреоидных гормонов назначают тиреостати-ческие препараты - тиамазол или пропилтиоурацил. Механизм их действия связан с инактивацией ключевого фермента - тиреопероксидазы. Парентеральные формы этих препаратов не производятся, поэтому больным в коме их вводят через назогастральный зонд или ректально. При диарее последний путь введения не используют. Пропилтиоурацил назначают в нагрузочной дозе 500-1000 мг однократно и далее по 250 мг каждые 4 ч. Доза тиамазола может достигать 100 мг в сутки (по 20-25 мг каждые 6-8 ч). Пропилтиоурацил, кроме того, обладает способностью блокировать периферическую конверсию T_4 в T_3, поэтому многие отдают предпочтение этому препарату.

• Данные тиреостатические препараты не оказывают влияние на уже синтезированные и хранящиеся внутри фолликула йодсодержащие гормоны. Для ингибирования протеолиза коллоида и предотвращения выброса T_4 и T_3 в кровь назначают неорганический йод или лития карбонат. Оптимально применение йода внутрь (в виде йод + [калия йодид + глицерол] (люголя раствор с глицерином•) или насыщенного раствора калия йодида по 5-8 капель каждые 6 ч) или парентерально. Раннее назначение поддерживающей терапии внутривенной инфузии натрия йодида (0,5-1,0 г каждые 12 ч) возможно, если приготовить стерильный раствор *ex tempore*.

• Как минимум за час до начала терапии йодом необходимо назначить антити-реоидные препараты! Иначе применение йода бессмысленно, так как отсутствие медикаментозной блокады синтеза тиреоидных гормонов создает условия для накопления гормонов в щитовидной железе и, в случае их высвобождения в кровь, резкого усиления тиреотоксикоза. При назначении йода в сочетании с полной дозой антитиреоидных препаратов происходит быстрое снижение уровня сывороточного T_4 и нормализация его в течение 4-5 дней.

• В качестве препаратов йода возможно применение йодсодержащих рентге-ноконтрастных веществ (натрия йоподата и йопаноевой кислоты). Они снижают захват T_4 печенью и долю свободного T_4 и T_3 в сыворотке. Применение этих препаратов способствует значительному клиническому улучшению. Обусловлено это в основном снижением концентрации T_3 в сыворотке в результате уменьшения периферической конверсии T_4 в T_3, частично - уменьшением высвобождения тиреоидных гормонов из-за высокого содержания йода в этих препаратах (1,8 г йода на 3 г препарата). После насыщающей дозы (3 г натрия йоподата) препарат назначают внутрь по 1 г в день

в сочетании с тиреостатиками. В отечественной практике использование рентгеноконтрастных средств не нашло широкого применения.

https://t.me/medicina_free

• Амиодарон (антиаритмическое и антиангинальное средство) также богат йодом и потенциально может ингибировать периферическую конверсию T_4 в T_3, но его применение опасно из-за развития побочных эффектов вследствие продолжительного периода полураспада (выделение йода происходит в течение многих месяцев). В отечественной практике использование амиодарона также не нашло широкого применения.

• Лития карбонат - альтернативное средство для ингибирования выброса тиреоидных гормонов при аллергии на йод. Его можно применять также у пациентов с серьезными токсическими реакциями на пропилтиоурацил или тиамазол. Малые аллергические реакции на тиамазол и пропилтиоура-цил (например, сыпь) не могут быть противопоказанием к их применению при тиреотоксическом кризе, но агранулоцитоз в анамнезе - основание для альтернативной терапии (например, лития карбонатом). Лития карбонат назначают по 300 мг каждые 6 ч с последующей коррекцией дозы для поддержания уровня лития в плазме на уровне 0,8-1,2 мэкв/л (1 ммоль/л).

• Для снижения уровня гормонов в периферической крови применяют пери-тонеальный диализ или плазмаферез. Некоторый эффект достигается при назначении колестирамина (холестирамин) и L-карнитина.

• Борьба с гиперактивностью симпатоадреналовой системы.

• Для уменьшения гиперактивности симпатоадреналовой системы применяют β-адреноблокаторы. Препаратом выбора является пропранолол. Пропранолол назначают внутрь по 20-40 мг каждые 6 ч. В тяжелых случаях доза может быть увеличена до 80-120 мг каждые 6 ч. Внутривенное введение (начальная доза 0,5-1 мг) необходимо производить с большой осторожностью: медленно, с мониторированием сердечной деятельности. При необходимости через несколько часов могут быть введены последующие дозы: 2-3 мг в течение 10-15 мин каждые 3 ч. Пропранолол уменьшает основные эффекты катехо-ламинов, снижает периферическую конверсию T_4 в T_3. β-Адреноблокаторы быстро снижают ЧСС и сердечный выброс, уменьшают нагрузку на сердце. Они эффективны и при рефрактерности к дигоксину и диуретикам.

• Если применение β-адреноблокаторов противопоказано, возможно назначение резерпина: по 2,5 мг (1 мл 0,25% раствора) внутримышечно каждые 6-8 ч или по 0,25-0,5 мг внутрь каждые 4 ч. Резерпин, однако, оказывает тормозящее влияние на ЦНС и способен вызвать диспепсию.

• У лиц с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пожилых лиц с выраженным атеросклерозом применение резерпина и β-адреноблокаторов ограничено. Для усиления сократительной способности миокарда целесообразно сочетать их назначение с внутривенным введением сердечных гликозидов.

• Купирование относительной НН.

• С этой целью назначают глюкокортикоиды, обладающие, кроме того, способностью ингибировать периферическую конверсию T_4 в T_3. Гидрокортизон вводят внутривенно в начальной дозе 300 мг, с последующим введением 100 мг каждые 8 ч в течение первых 24-36 ч. Возможно применение декса-метазона по 5 мг каждые 12 ч или по 2 мг каждые 6 ч. Длительность терапии глюкокортикоидами обычно составляет несколько дней.

• Симптоматическая терапия: ликвидация гипоксии, гипертермии, дегидратации. Гипертермию купируют парацетамолом, салицилаты противопоказаны, так как они способствуют высвобождению тиреоидных гормонов из связи с белком, увеличивая их свободную фракцию. Полезно также наружное охлаждение (алкогольные губки, лед, охлаждающие компрессы). Во многих

руководствах (в том числе в рекомендациях Ассоциации эндокринологов США) рекомендовано применение миорелаксанта дантролена (стартовая доза - 2,5 мг/кг массы тела), что, однако, связано со значительным риском.

• Потеря жидкости вследствие гипертермии, потоотделения, рвоты и поноса должна быть немедленно компенсирована для предупреждения сосудистого коллапса. У пожилых пациентов с сердечной недостаточностью возмещение жидкости необходимо проводить с осторожностью. Внутривенное введение 10% раствора декстрозы и растворов электролитов помогает восстановить истощенные запасы гликогена печени и купировать гиперкальциемию, наблюдаемую у некоторых пациентов. В инфузионные растворы рекомендовано добавлять витамины.

• При лечении застойной сердечной недостаточности применяют стандартные средства, включая дигоксин и диуретики. Дигоксин назначают в дозах, рекомендуемых для больных с тяжелым тиреотоксикозом, т.е. несколько превышающих обычные. При артериальной гипотензии, не купируемой регидрата-цией, может потребоваться вазопрессорная терапия.

• Коррекция провоцирующих факторов.

• Антибиотики широкого действия при подозрении на инфекцию, купирование кетоацидоза или гипогликемии.

• На фоне интенсивной комплексной терапии улучшение состояния больного наступает через 24-30 ч. После снижения температуры, ликвидации диареи и рвоты постепенно переходят с внутривенного введения препаратов на внутримышечное или подкожное, а также назначение внутрь с постепенным уменьшением доз (в зависимости от регрессии клинических проявлений криза). Лечение продолжают до полного устранения всех симптомов и метаболических расстройств, обычно в течение 7-10 дней.

ПРОФИЛАКТИКА

• Своевременная диагностика и рациональное лечение тиреотоксикоза.

• Отказ от плановых оперативных вмешательств по поводу сопутствующих заболеваний у больных с декомпенсированным тиреотоксикозом.

• Проведение радикального оперативного лечения тиреотоксикоза лишь после максимально возможной медикаментозной компенсации (в идеале на фоне эутиреоидного состояния).

• Лечение радиоактивным йодом, как и оперативное, следует проводить на фоне компенсации тиреотоксикоза. После введения изотопа рекомендуют продолжать прием тиамазола в течение 3-4 нед для предупреждения обострения заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Papi G., Corsello S.M., Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies // Front. Endocrinol. (Lausanne). - 2014 Jul 1. - Vol. 5. - P. 102.

2. Haraldsdottir S., Li Q., Villalona-Calero M.A., Olencki T.E., Kendra K., Ing S.W. Case of sorafenib-induced thyroid storm // J. Clin. Oncol. - 2013. - Vol. 31. - P. e262-e264.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

3. Chong H.W., See K.C., Phua J. Thyroid storm with multiorgan failure // Thyroid. -

2010. - Vol. 20. - P. 333-336.

4. Yılmaz Karaören G., Sahin O.T., Erbesler Z.A., Bakan N. Thyroid storm due to head injury // Ulus. Travma. Acil. Cerrahi Derg. - 2014 Jul. - Vol. 20 (4). - P. 305-307.

5. Fujio S., Ashari, Habu M., Yamahata H., Moinuddin F.M., Bohara M., Arimura H., Nishijima Y., Arita K. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report // Endocr. J. - 2014 Aug 12. - [Epub ahead of print.]

6. Chatterjee K., Sen C., Ghosh G.C. Thyroid storm: An early clinical diagnosis and multidrug approach to therapy // J. Postgrad. Med. - 2013 Oct-Dec. - Vol. 59 (4). -

P. 339-340.

7. Carhill A., Gutierrez A., Lakhia R., Nalini R. Surviving the storm: two cases of thyroid storm successfully treated with plasmapheresis // BMJ Case Rep. - 2012 Oct 19.

8. Benvenga S., Lapa D., Cannavò S.,Trimarchi F. Successive thyroid storm treated with L-carnitine and low doses of methimazole // Am. J. Med. - 2003. - Vol. 115. - P. 417-

418.

9. Klubo-Gwiezdzinska J., Wartofsky L. Thyroid Emergencies // Med. Clin. North Am. -

2012 Mar. - Vol. 96 (2). - P. 385-403.

10. Yılmaz Karaören G., Sahin O.T., Erbesler Z.A., Bakan N. Thyroid storm due to head injury // Ulus. Travma Acil. Cerrahi Derg. - 2014 Jul. - Vol. 20 (4). - P. 305-307.

11. Akamizu T., Satoh T., Isozaki O., Suzuki A., Wakino S., Iburi T., Tsuboi K., Monden T., Kouki T., Otani H., Teramukai S., Uehara R., Nakamura Y., Nagai M., Mori M.; Japan Thyroid

Association // Thyroid. - 2012 Jul. - Vol. 22 (7). - P. 661-679.

ГИПОТИРЕОИДНАЯ КОМА

Петунина Н.А.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипотиреоидная кома - ургентное, крайне тяжелое состояние в исходе длительно некомпенсированного гипотиреоза. Гипотиреоидная кома может развиваться при гипотиреозе любого генеза, однако значительно чаще ее диагностируют при первичном гипотиреозе. Летальность высокая, достигает 50-80%, своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют снизить летальность

до 20-30%.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о частоте и распространенности гипотиреоидной комы немногочисленны. Заболеваемость составляет 0,22 на миллион населения в год. В 80% случаев встречается у женщин старше 60 лет. Однако также встречается среди молодых лиц, в том числе описаны несколько десятков случаев у беременных. Наиболее часто заболевание диагностируют в зимнее время года. У подавляющего большинства больных (95%) - первичный гипотиреоз, и лишь у немногих (5%) - вторичный гипотиреоз.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Длительно текущий некомпенсированный гипотиреоз часто не имеет четких клинических проявлений, развивается медленно и протекает под масками других заболеваний, поэтому в большинстве случаев гипотиреоидную кому диагностируют поздно. Поскольку гипотиреоидная кома чаще развивается у пациентов пожилого возраста преимущественно в холодное время года, клинические симптомы заболевания воспринимают как естественные возрастные изменения организма. Кроме того, скудность субъективных данных, нечеткие проявления гипотиреоза и полиморбид-ность, характерные для заболеваний пожилых людей, также не позволяют своевременно установить правильный диагноз. Крайне затруднителен диагноз гипотирео-идной комы и при отсутствии анамнестических сведений о гипотиреозе.

Развитию гипотиреоидной комы предшествует прекоматозное состояние, резко утяжеляются все симптомы гипотиреоза: выраженная сухость кожи, редкие волосы, осиплость голоса, периорбитальный отек и плотный отек конечностей, макро-глоссия, замедление глубоких сухожильных рефлексов, гипотермия. Утяжеление клинических проявлений, как правило, происходит постепенно в течение нескольких недель или месяцев.

• Специфические клинические симптомы гипотиреоидной комы - нарушение толерантности к холоду и гипотермия (ректальная температура <36 °C).

Гипотермия присутствует практически у всех пациентов, в нередких случаях может быть глубокой (<26 °C), часто это первый клинический симптом. Температура тела - один из основных критериев прогноза выживания: худший прогноз у пациентов с ректальной температурой менее 33 °C. При присоединении интеркуррентного инфекционного заболевания температура тела может быть субфебрильной.

• Другие симптомы - нарастающая сонливость, отсутствие словесного контакта, гипорефлексия. Характерно нарастающее угнетение ЦНС от заторможенности и дезориентации до комы.

• Состояние сердечно-сосудистой системы характеризуется прогрессирующей брадикардией и артериальной гипотонией.

• Дыхательная недостаточность, диспноэ.

• Характерный признак - гипотиреоидный полисерозит с накоплением жидкости в плевральной, перикардиальной и брюшной полостях.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• Часто возникает острая задержка мочи и динамическая или механическая кишечная непроходимость, нередки желудочно-кишечные кровотечения.

• Течение гипотиреоидной комы может осложняться тяжелой гипогликемией. Без адекватного лечения происходит дальнейшее падение температуры тела

и АД, урежение дыхания и уменьшение ЧСС, нарастают гиперкапния и гипоксия, прогрессирует снижение сократительной способности миокарда, может развиться атония мочевого пузыря с острой задержкой мочи. Гипоксия мозга сопровождается нарушением функции жизненно важных центров ЦНС, возможно появление судорог. Непосредственной причиной смерти обычно является прогрессирующая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность.

Декомпенсация тяжелого гипотиреоза сопровождается нарушениями когнитивных функций (включая внимание, концентрацию, память, ориентацию и восприятие), прогрессирующими в условиях нарастающего дефицита тиреоидных гормонов. В дальнейшем на фоне выраженной сонливости развивается спутанность сознания. Изредка возникают острые психозы, не имеющие специфических черт, имитирующие параноидный или аффективный психоз.

Проблематична также диагностика случаев гипотиреоидной комы нетипичного течения. Описаны следующие варианты нетипичной клинической картины деком-пенсированного гипотиреоза:

• «микседематозный делирий», или так называемая «микседема сумасшедших», проявляющаяся острым психозом на фоне тяжелых расстройств памяти и мышления;

• гипотиреоидная кома под маской стволового инсульта;

• состояние, напоминающее нейрогенную дисфагию;

• нарушения психики, включая расстройства мышления, изменения личности, неврозы и психозы.

Часто такие больные вначале наблюдаются у психиатров. Среди пациентов психиатрических клиник частота гипотиреоза достигает 3%.

ЭТИОЛОГИЯ

Резкое ухудшение больного с длительно существующим некомпенсированным гипотиреозом обычно развивается под влиянием провоцирующих факторов. Наиболее частые провоцирующие факторы гипотиреоидной комы:

• инфекция, септицемия (чаще всего пневмония и мочевые инфекции);

• переохлаждение;

• интоксикация;

• травма;

• инфаркт миокарда, ОНМК, тяжелая сердечная недостаточность;

• ЛС (анестетики, седативные, транквилизаторы, амиодарон, литий);

• хирургические вмешательства, кровотечение;

• употребления алкоголя;

• стрессовые ситуации;

• описан случай гипотиреоидной комы после употребления сырой китайской капусты.

У пациентов, получающих лечение тиреоидными гормонами, причинами могут быть:

• неадекватность дозы тиреоидных гормонов;

• резкое уменьшение суточной дозы или самостоятельное прекращение приема тиреоидных гормонов;

• невозможность приема препаратов внутрь (например, при рвоте на фоне инфекционного заболевания);

• прием лекарств с истекшим сроком годности.

У лиц пожилого возраста нередкой причиной гипотиреоидной комы служат пневмония и сепсис. Пневмония может быть первичной либо развиваться на фоне ОНМК или аспирации. В некоторых случаях, особенно у пожилых больных, развитию пневмонии способствует длительный прием ЛС, угнетающих ЦНС (фено-тиазины, транквилизаторы, барбитураты, антигистаминные), а также амиодарона, препаратов лития, диуретиков и β-адреноблокаторов.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

В основе патогенеза микседематозной комы лежит низкий уровень внутриклеточного T_3 вследствие гипотиреоза, что приводит к развитию гипотермии и снижению инотропной и хронотропной сердечной функции. Снижение чувствительности ЦНС к гипоксии и гиперкапнии приводит к дыхательной недостаточности. Изменения со стороны органов дыхания проявляются урежением дыхания, альвеолярной гиповентиляцией с гиперкапнией, которые вместе с ухудшением мозгового кровотока усугубляют гипоксию мозга. Хотя существует многофакторность в развитии комы у пациентов, принципиальным фактором считают угнетение дыхательного центра, поддерживаемое гиперкапнией. Угнетение дыхательной функции приводит к альвеолярной гиповентиляции и прогрессированию гипоксе-мии и, как крайнее проявление, к гиперкапническому наркозу и коме. Ухудшение функции дыхательной мускулатуры и ожирение могут еще более усиливать гипо-вентиляцию. Дыхательная функция может быть нарушена и в результате плеврального выпота или асцита, уменьшения легочного объема, макроглоссии и отека (микседема) носоглотки и глотки, которые снижают эффективность проводимости дыхательных путей. Артериальная гипотония может развиваться в результате снижения объема циркулирующей крови, она может быть рефрактерна к лечению вазопрессорами, если не будут назначены тиреоидные гормоны.

НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Желательно диагностировать и начать лечение на той стадии заболевания, когда угнетение функций ЦНС еще не достигло предельной степени. Предикторами плохого исхода являются пожилой возраст пациента, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и угнетенное сознание.

Гипотиреоидную кому необходимо исключать у всех пациентов в ослабленном, сомнолентном или бессознательном состоянии с гипонатриемией, особенно в сочетании с гипотермией и гиповентиляцией. Диагностические мероприятия включают исследование электролитного баланса (одного из специфических диагностических признаков) и концентрации свободных фракций тиреоидных гор-

монов в сыворотке крови. Основание для начала терапии - значимое снижение содержания свободных фракций T_4 и T_3 в сыворотке крови. Резкое повышение содержания ТТГ также может указывать на длительно существующий некомпенсированный гипотиреоз, однако в случае вторичного гипотиреоза содержание ТТГ принципиального значения не имеет.

Экспресс-методы определения содержания тиреоидных гормонов в крови позволяют узнать результаты исследования через несколько часов. Однако если клинические симптомы не вызывают сомнений и/или нет возможности столь быстро получить результат, лечение необходимо начать без промедления. Терапию проводят под контролем температуры тела (лучше ректальной), частоты дыхания, пульса, АД, психического статуса, состояния электролитного баланса.

Пациенты с тяжелыми нетиреоидными системными заболеваниями могут иметь сходную симптоматику, имитирующую гипотиреоидный синдром. Результаты гормонального исследования помогут дифференцировать эти состояния.

Изолированное снижение концентрации свободного T_3, не связанное с тиреоид-ной патологией, можно наблюдать при острых и хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях, заболеваниях печени, почек, сердца, коматозных состояниях различной этиологии, однако в этих случаях концентрация ТТГ и свободного T_4 будет в пределах нормы.

Анамнез

Если возможно получить сведения о предыдущем лечении больного, могут быть указания на предшествующее заболевание щитовидной железы, терапию радиоактивным йодом, тиреоидэктомию или терапию гормонами щитовидной железы, которая была необоснованно прервана. У 40% пациентов на момент микседема-тозной комы впервые диагностируется гипотиреоз.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании следует обратить внимание на наличие послеоперационного рубца на шее, непальпируемой щитовидной железы или наличие зоба. Также могут быть обнаружены:

• изменения кожных покровов (выраженная сухость кожи, крайне бледный, восковой или желтушный оттенок кожи, выраженный гиперкератоз локтей и пяток, выпадение волос на голове);

• изменения дыхательной системы (уменьшение частоты дыхательных движений, сниженная экскурсия легких, застойные хрипы в легких);

• изменения сердечно-сосудистой системы (синусовая брадикардия, выраженная артериальная гипотензия, увеличение размеров сердца, очень глухие тоны сердца, периорбитальный отек, плотный отек конечностей);

• общие симптомы (осиплость голоса, увеличение языка, замедление глубоких сухожильных рефлексов, гипотермия).

Лабораторные исследования

• Общий анализ крови: анемия, лейкопения.

• Биохимический анализ крови: гипонатриемия, гипохлоремия, гипогликемия, повышение концентрации креатинина, липидов, активности креатининфос-фокиназы, трансаминаз.

• Исследование кислотно-щелочного баланса: гипоксия, гиперкапния, ацидоз.

• Гормональные исследования: свободные фракции T_3 и T_4 существенно снижены (основание для начала неотложной терапии), содержание ТТГ в большинстве случаев значительно повышено (>15-20 мкМЕ/мл).

Инструментальные исследования

• **ЭКГ:** синусовая брадикардия, низкий вольтаж зубцов, снижение и инверсия зубца Г, депрессия сегмента *ST*.

• **Эхокардиография:** кардиомегалия, дилатация желудочков, перикардиаль-ный выпот, сниженная сердечная сократимость, снижение ударного и минутного объема.

ЛЕЧЕНИЕ

Неотложные лечебные мероприятия при гипотиреоидной коме включают в себя замещение гормонами щитовидной железы, инфузионную терапию, глю-кокортикостероидную терапию, коррекцию гипотензии и электролитных нарушений, интенсивную терапию с огсигенацией и вентиляцией легких, коррекцию провоцирующих факторов.

Введение тиреоидных гормонов

Возможны внутривенный и пероральный способы введения тиреоидных гормонов. Внутривенный путь введения сопровождается быстрым повышением концентраций тиреоидных гормонов (в среднем через 3-4 ч) до субнормальных показателей, дальнейшее медленное увеличение содержания гормонов происходит в течение 5-7 дней. Интенсивная внутривенная терапия левотироксином натрия в первые часы (100-500 мкг в течение 1 ч) резко уменьшает смертность. В первые сутки левотироксин натрия вводят внутривенно капельно в дозе 300-1000 мкг/сут, в дальнейшем применяют поддерживающие дозы - 50-100 мкг/сут. При улучшении самочувствия больного, при появлении возможности самостоятельного приема препарата осуществляют переход на прием внутрь. При отсутствии растворов левотироксина натрия для парентерального введения больным в бессознательном состоянии препарат вводят через желудочный зонд.

При приеме левотироксина натрия внутрь, несмотря на медленное повышение концентраций тиреоидных гормонов в крови, клиническое улучшение наблюдают уже через 24-72 ч. Всасывание левотироксина натрия при пероральном введении варьирует, но клиническая реакция развивается быстро даже при микседематоз-ном поражении кишечника.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В связи с некоторой отсроченностью клинических эффектов левотирокси-на натрия на протяжении первых суток возможно введение лиотиронина (T_3) в малых дозах (20-40 мкг) внутривенно или через желудочный зонд (100 мкг исходно, затем по 25-50 мкг каждые 12 ч). Лиотиронин дает более быстрые метаболические эффекты и активнее воздействует на ЦНС. Кроме того, существует мнение, что гипотиреоидная кома сопровождается выраженным нарушением периферической конверсии T_4 в метаболически активный T_3. Однако внутривенное введение препарата опасно из-за значительного риска тяжелых сердечнососудистых осложнений. ИБС - противопоказание для применения лиотиронина, в этом случае назначают малые дозы левотироксина натрия (50-100 мкг/сут).

Необходимо подчеркнуть, что чем тяжелее состояние больного, тем меньшие начальные дозы тиреоидных гормонов следует использовать.

Введение глюкокортикоидов

Введение глюкокортикоидов предшествует или его проводят одновременно с введением тиреоидных гормонов. Вводят 50-100 мг/сут гидрокортизона внутривенно капельно каждые 6 ч. Через 2-4 дня в зависимости от динамики клинической симптоматики дозу глюкокортикоидов постепенно уменьшают.

Противошоковые мероприятия

Вводят плазмозаменители, 5% раствор декстрозы (глюкозы•), солевые растворы. Общий объем не должен превышать 1 л в сутки во избежание перегрузки мио-

карда и нарастания гипонатриемии. Последняя устраняется по мере увеличения концентрации тиреоидных гормонов. При гипогликемии вводят 20-30 мл 40% раствора декстрозы (глюкозы•) внутривенно болюсно.

Согревание больного

Рекомендуют пассивное согревание (повышение комнатной температуры на один градус в час, обертывание одеялами). Быстрое, активное согревание больного противопоказано в связи с ухудшением гемодинамики в результате быстрой периферической вазодилатации с развитием коллапса и аритмий.

Оксигенотерапия и искусственная вентиляция легких

Оксигенотерапию необходимо проводить всем больным в целях устранения респираторного ацидоза. В аппаратной вентиляции легких нуждаются большинство пациентов независимо от причины гиповентиляции. Оксигенотерапию и/или искусственную вентиляцию легких нужно проводить в течение нескольких дней даже после начала терапии тиреоидными гормонами.

Лечение сопутствующих заболеваний, спровоцировавших развитие гипотиреоидной комы или развившихся на ее фоне

Проводят терапию инфекционных и других сопутствующих заболеваний, вызвавших декомпенсацию гипотиреоза. При сопутствующей инфекции проводят лечение антибиотиками широкого спектра. С другой стороны, развитие гипоти-реоидной комы и ее терапия могут осложняться развитием аритмий, инфаркта миокарда и тяжелой сердечной недостаточности.

Следует избегать назначения седативных средств даже при возбуждении больного, которое купируют назначением тиреоидных гормонов.

Терапия только тиреоидными гормонами без коррекции прочих метаболических расстройств неадекватна. Ввиду потенциально высокой смертности (без энергичной комплексной терапии) всех пациентов необходимо помещать в блок интенсивной терапии (реанимационное отделение) с целью мониторирова-ния состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, центрального венозного давления и давления в легочной артерии.

После вывода из критического состояния пациента необходимо перевести на пероральную терапию тиреоидными гормонами (см. лечение гипотиреоза). Причины возникновения гипотиреоидной комы должны быть тщательно рассмотрены и устранены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Papi G., Corsello S.M., Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies // Front.

Endocrinol. (Lausanne). - 2014 Jul 1. - Vol. 5. - P. 102.

2. Mathew V., Misgar R.A., Ghosh S., Mukhopadhyay P., Roychowdhury P., Pandit K., Mukhopadhyay S., Chowdhury S. Myxedema Coma: A New Look into an Old Crisis //

J. Thyroid. Res. - 2011.

3. Beynon J., Akhtar S., Kearney T. Predictors of outcome in myxoedema coma // Crit.

Care. - 2008. - Vol. 12 (1). - P. 111.

4. Rodríguez I., Fluiters E., Pérez-Méndez L.F., Luna R., Páramo C., García-Mayor R.V. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution // J. Endocrinol. - 2004 Feb. - Vol. 180

(2). - P. 347-350.

5. Mir S.A., Wani A.I., Masoodi S.R., Bashir M.I., Ahmad N. Lithium toxicity and myxedema crisis in an elderly patient // Indian J. Endocrinol. Metab. - 2013 Dec. - Vol. 17 (Suppl. 3). - P. S654-S656.

6. Hassan S., Ayoub W., Hassan M., Wisgerhof M. Amiodarone-induced myxoedema coma // BM. J. Case. Rep. - 2014 Apr 12.

7. Kogan A., Kassif Y., Shadel M., Shwarz Y., Lavee J., Or J., Raanani E. Severe hypothermia in myxoedema coma: a rewarming by extracorporeal circulation // Emerg. Med. Australas. -

2011 Dec. - Vol. 23 (6). - P. 773-775.

8. Klubo-Gwiezdzinska J., Wartofsky L. Thyroid emergencies // Med. Clin. North Am. -

2012 Mar. - Vol. 96 (2). - P. 385-403.

9. James R., James J., Vij A.S., Vij K.K. Postoperative myxoedema coma // BMJ

https://t.me/medicina_free

Case Rep. - 2014 Feb 13.

10. Chaudhari D., Gangadharan V., Forrest T. Heart failure presenting as myxedema coma: case report and review article // Tenn. Med. - 2013 May. - Vol. 106 (5). - P. 39-40.

Глава 14. Нейроэндокринные заболевания

ИНЦИДЕНТАЛОМА ГИПОФИЗА

Иловайская И.А.

СИНОНИМЫ

«Болезнь современных технологий».

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Инциденталома гипофиза (от англ. *incidental* - случайный) - объемное образование гипофиза, случайно выявленное при МРТ или КТ, не сопровождаемое явными клиническими симптомами нарушения гормональной секреции.

НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Не применяют.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота встречаемости опухолей гипофиза была определена в аутопсийных и прижизненных КТ и МРТ исследованиях, проведенных по другим показаниям, и варьирует от 10,6 до 16,6%. Инциденталомы гипофиза встречаются примерно с равной частотой среди лиц разного пола и возрастных групп, и подавляющее большинство из них - микроаденомы. Макроинциденталомы обнаруживаются у 0,2% пациентов в ходе КТ головного мозга для уточнения состояния ЦНС и у 0,16% пациентов в ходе МРТ в общепопуляционных когортных исследованиях.

КЛАССИФИКАЦИЯ

См. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза».

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Исходя из определения инциденталомы гипофиза (образование гипофиза, **не сопровождающееся явными клиническими симптомами** нарушения гормональной секреции), следует большее внимание уделить активному расспросу пациента, чтобы выявить возможные скрытые клинические проявления (симптомы повышения гормональной активности).

ЭТИОЛОГИЯ

См. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза».

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

См. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза».

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностический алгоритм

При случайно обнаруженной опухоли гипофиза нарушают обычный алгоритм «клинические проявления → гормональные нарушения → топическая диагностика». Поэтому основные задачи диагностического поиска сводят к выявлению/исключению стертых (субклинических) нарушений гормональной секреции аденогипофиза, а также уточнению неврологических и офтальмологических нарушений, которые могут сопутствовать опухолям гипофиза размерами более 10-15 мм.

Анамнез и физикальное обследование

При размерах опухоли гипофиза менее 10 мм при сборе анамнеза и физикаль-ном обследовании в первую очередь необходимо исключить проявления избытка гормональной продукции, характерные для пролактином, акромегалии и болезни Иценко-Кушинга (см. соответствующие главы). При размерах опухоли более 10-15 мм необходимо также исключить неврологические и зрительные нарушения, а также начальные клинические симптомы гипопитуитаризма (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма у взрослых»).

Лабораторные исследования

При выявлении инциденталомы гипофиза необходимо провести лабораторное исследование для исключения гиперсекреции опухоли гипофиза, а также гипопи-туитаризма (уровень доказательности 1).

Исключение гиперсекреции опухоли гипофиза

• Определение содержания пролактина (скрининг пролактиномы).

• Определение концентрации ИФР-1 (скрининг акромегалии).

• Малая дексаметазоновая проба и/или определение содержания св. кортизола вечером в слюне и/или определения уровня св. кортизола в суточной моче (скрининг болезни Иценко-Кушинга).

• При наличии симптомов тиреотоксикоза - определение содержания ТТГ и св. T_4.

• При наличии репродуктивных нарушений - определение ЛГ, ФСГ и периферических половых стероидов (эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин).

Исключение гипопитуитаризма (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма у взрослых»).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Инструментальные исследования

Если инциденталома гипофиза была обнаружена в ходе КТ головного мозга, всем пациентам необходимо выполнять МРТ (если нет противопоказаний) для более детальной визуализации опухоли гипофиза (уровень доказательности 1).

Показания к консультациям специалистов

При распространении опухоли гипофиза за пределы турецкого седла, а также при сдавлении хиазмы по данным МРТ необходимы:

• консультация невропатолога;

• консультация нейрохирурга;

• консультация окулиста (компьютерная периметрия, оценка состояния глазного дна).

ЛЕЧЕНИЕ

При подтверждении гормональной гиперсекреции опухоли гипофиза - лечение больных согласно соответствующим клиническим рекомендациям (см. соответствующие главы).

При отсутствии гормональной гиперсекреции - лечение больных согласно рекомендациям для гормонально-неактивных опухолей гипофиза (ГНОГ) (см. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза»).

При выявлении гипопитуитаризма - проведение соответствующей заместительной терапии (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма у взрослых»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bancos I., Natt N., Murad M.H., Montori V.M. Evidence-based endocrinology: illustrating its principles in the management of patients with pituitary incidentalomas // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. - 2012 Feb. - Vol. 26 (1). - P. 9-19.

2. Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T., Barr C.E., Dodge W.E., Vance M.L., McCutcheon I.E. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review // Cancer. - 2004 Aug

1. - Vol. 101 (3). - P. 613-619.

3. Freda P., Katznelson L., Molitch M. The Hormone Foundation?s Patient guide to pituitary incidentaloma assessment and treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2011

Apr. - Vol. 96 (4). - P. 35A-36A.

4. Freda P.U., Beckers A.M., Katznelson L., Molitch M.E., Montori V.M., Post K.D., Vance M.L.; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2011 Apr. - Vol. 96 (4). - P. 894-

904.

5. Molitch M.E. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. - 2008. - Vol. 37. - P. 151-171.

6. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2010. - Vol. 72. - P. 377-382.

7. Raappana A. 1., Koivukangas J., Ebeling T., Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007 // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2010. -

Vol. 95. - P. 4268-4275.

СИНДРОМ «ПУСТОГО» ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Иловайская И.А.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром «пустого» турецкого седла - комплекс нейроэндокринных, неврологических и/или нейроофтальмологических нарушений, развивающийся у лиц с пролабированием мозговых оболочек в полость турецкого седла и «распластыванием» гипофиза по дну и стенкам турецкого седла.

Кроме синдрома **«пустого» турецкого седла,** выделяют еще симптом **«пустого» турецкого седла** - диагностированное при КТ или МРТ пролабирование мозговых оболочек в полость турецкого седла, повлекшее существенное уменьшение вертикального размера гипофиза (менее 3 мм), но не сопровождающееся какой-либо клинической симптоматикой.

КОД ПО МКБ-10

• E23.6 Другие болезни гипофиза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о распространенности синдрома «пустого» турецкого седла различны. По результатам патологоанатомических исследований, «распластанный» уменьшенный гипофиз находят в 5,5-10% случаев.

Наиболее часто синдром «пустого» турецкого седла выявляют в возрасте от 35 до 55 лет, женщины страдают в 5 раз чаще мужчин.

ПРОФИЛАКТИКА

• Ликвидация внутричерепной гипертензии.

• Компенсация недостаточности периферических эндокринных желез (своевременная и адекватная).

КЛАССИФИКАЦИЯ

https://t.me/medicina_free

По анамнестическому признаку различают первичный и вторичный синдром «пустого» турецкого седла.

• **Первичный** синдром возникает без видимых предшествующих заболеваний гипофиза.

• **Вторичный** - из-за сокращения размеров или разрушения гиперплазиро-ванного гипофиза (или опухоли гипофиза) после операции или облучения, медикаментозного лечения агонистами дофаминовых рецепторов или аналогами соматостатина, после кровоизлияния в опухоль гипофиза или после других состояний.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

При входе в турецкое седло твердая мозговая оболочка расщепляется на два листка, один из которых выстилает стенки и дно турецкого седла, а другой закрывает вход в него и образует диафрагму. В центре диафрагмы имеется отверстие для ножки гипофиза. Прикрепление диафрагмы, ее толщина и размеры отверстия подвержены значительным вариациям. Паутинная оболочка обычно не проникает в полость турецкого седла, хотя под диафрагмой расположена небольшая цистерна гипофиза.

Одно из условий формирования «пустого» турецкого седла - недостаточность диафрагмы. Врожденное недоразвитие диафрагмы турецкого седла, по данным разных авторов, встречается в 40-50% случаев патологоанатомических исследований. Паутинная оболочка пролабирует в полость турецкого седла через отверстие в диафрагме в том случае, если размер его превышает 5 мм.

Недостаточность диафрагмы турецкого седла может быть не только анатомической, но и приобретенной. В период эндокринной перестройки в пубертатном возрасте, при беременности и других физиологических состояниях происходит транзиторная гиперплазия гипофиза и его ножки. Изменения гипофизарных структур можно наблюдать и при отсутствии адекватной терапии по поводу первичной гипофункции периферических эндокринных желез, при длительном приеме контрацептивов и т. п. Избыточное давление на диафрагму, увеличение гипофиза и его ножки с последующей их инволюцией ведет к истончению диафрагмы и увеличению ее отверстия. Повышенное внутричерепное давление (например, при черепно-мозговой травме, при опухолях головного мозга и нейроинфекциях) также увеличивает риск расширения отверстия диафрагмы турецкого седла.

Предрасполагающими состояниями являются:

• наследственная неполноценность соединительной ткани (наличие «пустого» турецкого седла у родителей и детей);

• нейрохирургическое и/или лучевое лечение опухоли гипофиза;

• увеличение объема гипофиза и его ножки с последующей инволюцией (лимфоцитарный гипофизит, беременности, кровоизлияние в опухоль или гипофиз);

• АГ;

• инфекционные заболевания с тяжелым течением (менингит, геморрагическая лихорадка);

• легочно-сердечная недостаточность;

• локальное повышение давления в желудочках мозга при опухолях головного мозга, тромбозе синусов;

• последствия черепно-мозговой травмы;

• субарахноидальные кисты, развившиеся в результате оптико-хиазмального арахноидита.

Недостаточность диафрагмы, особенно в условиях повышенного внутричерепного давления, приводит к тому, что мягкие мозговые оболочки распространяются в полость турецкого седла, вызывают уменьшение вертикального размера гипофиза и прижимают его к дну и/или к стенкам седла. Физиологические перепады давления спинномозговой жидкости деформируют гипофиз и могут приводить к постепенному расширению турецкого седла. Формирование «пустого» турецкого седла может также происходить за счет расширения гипофизарной цистерны при уменьшении объема гипофиза вследствие вышеперечисленных причин.

• Причина эндокринных расстройств при синдроме «пустого» турецкого седла - нарушение гипоталамического контроля над гипофизом в результате изменения нормальной анатомии структур головного мозга, расположенных в хиазмально-селлярной области, а не компрессия клеток гипофиза, которые продолжают функционировать даже при значительной гипоплазии.

• Причина зрительных нарушений - излишнее натяжение зрительных нервов и их перекреста вследствие нарушения анатомических взаимоотношений (при смещении хиазмы в полость турецкого седла, при смещении ножки гипофиза) или недостаточность кровоснабжения хиазмы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Отличается вариабельностью и динамичностью - периодическими спонтанными ремиссиями, сменяемостью одного симптома другим.

• **Неврологическая симптоматика** встречается у 80-90% пациентов (усугубляется на фоне острой или хронической стрессовой ситуации):

◊ головная боль - самый частый симптом (не имеет четкой локализации и изменяется от легкой до выраженной, почти постоянной);

◊ вегетативные нарушения (приступы озноба, вариабельность АД, кардиалгии без признаков ишемии миокарда по данным ЭКГ, инспираторная одышка и чувство нехватки воздуха, чувство страха, спастические боли в животе, в конечностях, подъемы температуры тела до субфебрильного уровня без связи с инфекционными и/или вирусными заболеваниями, могут отмечаться синкопальные состояния);

◊ эмоционально-личностные и мотивационные расстройства.

• **Эндокринные нарушения** (гипоили гиперсекреция различных гормонов гипофиза) варьируют по степени тяжести от субклинических до тяжелых форм:

◊ гиперпролактинемия (17-50% случаев), может вызывать расстройства половой функции у мужчин и женщин;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ частичный или тотальный гипопитуитаризм (20-28% случаев, чаще у мужчин) (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма у взрослых»);

◊ синдромы гиперсекреции гипофизарных гормонов (среди пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией синдром «пустого» турецкого седла находят в 16 и 10% случаев соответственно);

◊ симптомы несахарного диабета (менее 10% случаев) (см. «Несахарный диабет»).

◊ метаболические нарушения, ожирение до 50% случаев (см. «Метаболический синдром»).

• В ряде случаев (до 10%) наблюдается сочетание синдрома «пустого» турецкого седла с микроаденомами гипофиза. В таких случаях клиническая картина соответствует гипофизарным нарушениям, связанным с гормональной активностью опухоли гипофиза. Известны случаи сочетания «пустого» турецкого седла с пролактиномами, соматотропиномами, кортикотропиномами.

• **Зрительные нарушения** встречаются у 15-57% пациентов, различны по характеру и степени выраженности, подвержены колебаниям (зависят от ликвороциркуляции в арахноидальных пространствах и кровоснабжения хиазмально-зрительного пути):

◊ ретробульбарные боли (самая частая жалоба), сопровождаемые слезотечением, диплопией, фотопсиями, «затуманиванием»; ◊ снижение остроты зрения;

◊ изменения полей зрения (чаще встречаются битемпоральные гемиа-нопсии, центральные и парацентральные скотомы, реже - квадрантные и биназальные гемианопсии);

◊ отек и гиперемия диска зрительного нерва.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез и физикальное обследование

Четких специфических анамнестических и физикальных признаков синдрома «пустого» турецкого седла нет.

• Первичный синдром «пустого» турецкого седла можно заподозрить, если были черепно-мозговые травмы, у женщин - длительный прием пероraль-ных контрацептивов, больше трех беременностей.

• Вторичный синдром «пустого» турецкого седла можно заподозрить после перенесенного нейрохирургического и/или лучевого лечения по поводу опухоли гипофиза, кровоизлияния в гипофиз.

• КТ и МРТ головного мозга - основной метод диагностики синдрома «пустого» турецкого седла.

Лабораторные исследования

• **Биохимический анализ крови** (при наличии метаболических нарушений) - липидный спектр, активность печеночных ферментов.

• **Гормональный анализ крови.** При отсутствии жалоб и симптомов, указывающих на эндокринное заболевание, достаточно определить содержание свободного T_4. При выраженной клинической картине (гипопитуитаризм, несахарный диабет и т.д.) проводят более детальное соответствующее обследование.

Инструментальные исследования

• **МРТ и КТ головного мозга:** спинномозговая жидкость определяется в полости седла; гипофиз обычно сдвинут к задней или нижней стенке седла, его вертикальный размер менее 3 мм.

Помимо основных изменений в хиазмально-селлярной области, МРТ позволяет выявить косвенные признаки внутричерепной гипертензии, сопутствующие этой патологии, - расширение желудочков и ликворосодержащих пространств.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Эндокринные, зрительные и неврологические нарушения требуют непременного уточнения состояния хиазмально-селлярной области, поэтому при такой клинической картине необходимо проведение МРТ головного мозга. Это исследование дает достаточно четкую характеристику изменений в полости турецкого седла.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

В зависимости от клинической картины могут потребоваться консультации офтальмолога, невропатолога, гинеколога, андролога.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Синдром «пустого» турецкого седла. Частичный гипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм).

Синдром «пустого» турецкого седла. Ожирение 2 ст.

Синдром «пустого» турецкого седла в исходе нейрохирургического лечения ГНОГ (2001 г.). Пангипопитуитаризм (СТГ-недостаточность, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, вторичный гипокортицизм). Центральный несахарный диабет.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Коррекция эндокринных, зрительных, неврологических нарушений.

Показания к госпитализации

Необходимость нейрохирургического лечения.

Немедикаментозное лечение

При избыточной массе тела и метаболических нарушениях - диета, направленная на снижение массы тела.

Медикаментозное лечение

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• Соответствующее медикаментозное лечение эндокринных нарушений.

• Обезболивающая терапия, симптоматическое лечение вегетативных расстройств - при наличии неврологической симптоматики (по согласованию с невропатологом).

• Медикаментозная коррекция внутричерепной гипертензии нецелесообразна.

Такое лечение обычно проводят в стационаре под строгим контролем (как временная мера в острой ситуации). Ни одно состояние, сопровождающееся повышенным внутричерепным давлением, не лечат фармакологическими препаратами, лекарственными травами, массажем, иглоукалыванием. Лечение состояний, сопровождающихся повышением внутричерепного давления, направлено на причину заболевания: при опухолях гипофиза проводят их удаление, при нейроин-фекциях - антибактериальную терапию и т.д.

Хирургическое лечение Показания:

• провисание зрительного перекреста в отверстие диафрагмы турецкого седла со сдавлением зрительных нервов;

• ликворея - спинномозговая жидкость просачивается через истонченное дно турецкого седла.

Операция - транссфеноидальная фиксация хиазмы (хиазмопексия), тампонада турецкого седла. Необходимость в подобных операциях возникает крайне редко (менее 2% случаев).

Показания к консультации других специалистов

В зависимости от клинической картины могут потребоваться консультации офтальмолога, невропатолога, гинеколога, андролога, нейрохирурга.

Примерные сроки нетрудоспособности

Определяются индивидуально и зависят от выраженности клинической картины.

Дальнейшее ведение

При наличии эндокринных нарушений - ведение согласно соответствующим рекомендациям.

ПРОГНОЗ

• Зависит от выраженности клинической картины.

• При адекватной симптоматической терапии течение заболевания благоприятное.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Бабарина М.Б., Марова Е.И. Синдром «пустого» турецкого седла: Патогенез, клиника, диагностика, лечение (методическое пособие для врачей). - М.: Литтерра, 2005. - 36 с.

2. Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Москаленко М.А. Синдром «пустого» турецкого седла (научный обзор и собственное клиническое наблюдение) // Международный неврологический журнал. - 2010. - №3. - С. 11-17.

3. Клиническая нейроэндокринология / Под ред. И.И. Дедова. - М.: УП-Принт,

2011. - 343 с.

4. Самсонова Л.Н. Офтальмологические нарушения при первично «пустом» турецком седле // Вестник офтальмологии. - 2006. - Т. 122, №4. - С. 41-43.

5. Giustina A., Aimaretti G., Bondanelli M., Buzi F., Cannavò S., Cirillo S., Colao A., De Marinis L., Ferone D., Gasperi M., Grottoli S., Porcelli T., Ghigo E., degli Uberti E. Primary empty sella: Why and when to investigate hypothalamic-pituitary function // J. Endocrinol.

Invest. - 2010 May. - Vol. 33 (5). - P. 343-346.

6. Guitelman M., Garcia Basavilbaso N., Vitale M., Chervin A., Katz D., Miragaya K., Herre-ra J., Cornalo D., Servidio M., Boero L., Manavela M., Danilowicz K., Alfieri A., Stalldecker G., Glerean M., Fainstein Day P., Ballarino C., Mallea Gil M.S., Rogozinski A. Primary empty sella (PES): a review of 175 cases // Pituitary. - 2013 Jun. - Vol. 16 (2). - P. 270-274.

СИНДРОМ ГИПОГЛИКЕМИИ

Тлинкина И.В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром гипогликемии - клинический симптомокомплекс, развивающийся вследствие нарушений в системе поддержания гомеостаза глюкозы (лабораторно характеризуется снижением концентрации глюкозы в плазме ниже 2,8 ммоль/л при наличии симптомов и ниже 2,2 ммоль/л независимо от наличия симптомов).

ЭТИОЛОГИЯ

См. «Классификация».

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Повышение клиренса и/или снижение поступления глюкозы в кровь - основа патогенеза синдрома. Глюкоза в физиологических условиях - единственный энергетический субстрат для ЦНС; механизмы, направленные на постоянное под-

держание ее концентрации, - гликогенолиз и глюконеогенез, липолиз, протеолиз, торможение утилизации глюкозы инсулинзависимыми тканями.

При снижении концентрации глюкозы в плазме крови происходят следующие изменения:

https://t.me/medicina_free

• **4,9-3,8 ммоль/л** - изменение электрической активности головного мозга, снижение секреции инсулина;

• **до 3,8 ммоль/л** - повышение секреции контринсулярных гормонов (глюка-гон, катехоламины, кортизол, гормон роста);

• **до 3,3 ммоль/л** - активация вегетативной нервной системы (вегетативные симптомы);

• **до 2,7 ммоль/л** - симптомы дефицита поступления глюкозы в головной мозг (нейрогликопенические симптомы).

При быстром снижении концентрации глюкозы вегетативные и нейрогликопе-нические симптомы появляются одновременно.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Симптомы гипогликемии **неспецифичны**, поэтому диагноз не может быть установлен лишь на основании клинической картины.

Диагноз не может быть также установлен на основании только лабораторного обнаружения гипогликемии, так как:

• без какой-либо клинической симптоматики у здоровых людей после более чем двенадцатичасового голодания и через 2-4 ч после введения глюкозы концентрация ее в плазме может быть ниже 3,3 ммоль/л;

• лабораторная гипогликемия может быть вызвана поздним или некачественным центрифугированием крови, в этом случае в форменных элементах продолжается гликолиз, что объясняет понижение концентрации глюкозы [для более точного определения концентрации глюкозы в плазме необходимо применять пробирки, в которых содержатся ингибиторы гликолиза (оксалаты, фториды)];

• определение концентрации глюкозы с помощью глюкометра целесообразно лишь для контроля за лечением СД, так как погрешность прибора - 10-20%, что может привести к получению ложноположительного результата.

Триада Уиппла - «классическая» совокупность симптомов.

• **Концентрация глюкозы в плазме ниже 2,8 ммоль/л.**

• **Клиническая картина.**

◊ **Вегетативные симптомы** (связаны с компенсаторной активацией вегетативной нервной системы):

- адренергические - сердцебиение, тремор, бледность, нервозность и тревожность, ночные кошмары;

- холинергические - повышенная потливость, чувство голода, парестезии.

◊ **Нейрогликопенические симптомы** (снижение поступления в ЦНС основного энергетического субстрата - глюкозы): слабость, усталость, снижение внимания, головокружение, зрительные и вербальные нарушения, изменение поведения, судороги, потеря сознания.

• **Исчезновение симптомов** после приема легкоусвояемых углеводов, внутримышечного/подкожного введения глюкагона или внутривенного введения раствора декстрозы (глюкозы•).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Из-за этиологического разнообразия гипогликемического синдрома данные о его распространенности отсутствуют.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Клиническая классификация гипогликемического синдрома предусматривает постпрандиальную гипогликемию и гипогликемию натощак.

• **Гипогликемия натощак.**

◊ Эндогенный гиперинсулинизм:

- связанный с островковым аппаратом поджелудочной железы при: - гиперплазии (незидиобластоз, микроаденоматоз); - инсулиноме; - аутоиммунная гипогликемия:

- антитела к инсулину (болезнь Хирата); - антитела к рецептору инсулина; - антитела к клеткам поджелудочной железы; - эктопическая продукция инсулина или инсулиноподобных веществ. ◊ Гипогликемия из-за приема алкоголя или ЛС (инсулин, ПСМ, меглитини-

ды, пентамидин, хинин, салицилаты, сульфаниламиды и др.). ◊ Тяжелая органная недостаточность: печеночная, почечная, сердечная

недостаточность, сепсис. ◊ Гормональная недостаточность: - надпочечниковая; - гипофизарная. ◊ Не-β-клеточные опухоли:

- коры надпочечников (синдром Андерсона); - мезенхимного происхождения (синдром Деже-Петтера); - печени (синдром Вольфа-Надлера-Элиота). ◊ Гипогликемии у детей: - при гликогенозах; - кетогенная; - неонатальная.

• **Постпрандиальная гипогликемия.**

◊ Врожденный дефект ферментов метаболизма углеводов:

- галактоземия;

- непереносимость фруктозы. ◊ Идиопатическая гипогликемия.

◊ Алиментарная гипогликемия (из-за нарушения пассажа пищи по ЖКТ). ◊ Инсулинома, редко - гиперплазия инсулярного аппарата поджелудочной железы (незидиобластоз).

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

При подозрении на синдром гипогликемии необходимо уточнить:

• наличие у пациента СД (терапия таблетированными сахароснижающими препаратами или инсулином - наиболее вероятная причина гипогликемии у данной группы пациентов);

• характер гипогликемии (тощаковая, постпрандиальная);

• принимает ли пациент ЛС (пентамидин, хинин, салицилаты, сульфаниламиды), способные вызвать гипогликемию;

• количество и время последнего приема алкоголя;

• наличие заболеваний с развитием печеночной, почечной или сердечной недостаточности;

• наличие НН;

• перенесенные оперативные вмешательства на ЖКТ.

Физикальное обследование

• **Гипогликемия** - клиническая картина подробно описана выше (см. «Клиническая характеристика»).

• **Гипогликемическая кома:** кожные покровы пациента влажные, обычной окраски, тургор мягких тканей нормальный, мышечный тонус нормальный или повышенный, дыхание ровное, неучащенное, АД повышено, пульс учащен, реакция зрачков на свет сохранена.

Лабораторные исследования

Ниже последовательно изложен диагностический алгоритм гипогликемическо-го синдрома, вытекающий из результатов основных лабораторных показателей. **Определение натощак концентрации глюкозы в плазме крови.**

◊ **>3,8 ммоль/л,** отсутствие убедительных данных о гипогликемии в анамнезе [симптомы гипогликемии, исчезнувшие после приема углеводов или введения декстрозы (глюкозы•)] - исключение гипогликемического синдрома.

◊ **2,8-3,8 ммоль/л** или **>3,8 ммоль/л и гипогликемия в анамнезе -**

проведение пробы с голоданием в течение 72 ч. ◊ Проведение пробы требует госпитализации пациента в стационар. Определение гликемии лабораторными методами более достоверно, чем с использованием глюкометра. При проведении пробы допускается прием бескалорийных напитков, не содержащих кофеин. Во время проведения пробы пациент должен сохранять обычную физическую активность. Забор крови (желательно через катетер, поставленный в локтевую вену) производят каждые 6 ч. При концентрации глюкозы ниже 3,4 ммоль/л интервал сокращают до 30-60 мин. Пробу прекращают при концентрации ниже 2,8 ммоль/л и наличии симптомов гипогликемии, которые купируются внутривенным введением раствора декстрозы (глюкозы•).
- **Проба отрицательная** (в течение 72 ч у пациента нет снижения концентрации глюкозы <2,8 ммоль/л, отсутствуют клинические проявления) - исключение гипогликемии натощак. - **Проба положительная** (при концентрации <2,8 ммоль/л и развитии клинических проявлений) - переход к следующему этапу диагностического поиска для уточнения этиологии состояния.

• **Определение С-пептида, иммунореактивного инсулина, метаболитов ПСМ.**

◊ **Низкий уровень С-пептида и иммунореактивного инсулина** - гипо-гликемический синдром, не связан с гиперинсулинизмом, а вызван сопутствующей патологией или приемом ЛС (не сахароснижающих).

◊ **Низкий уровень С-пептида и высокий** иммунореактивного инсулина - введение экзогенного инсулина.

◊ **Высокий уровень С-пептида и иммунореактивного инсулина,** сочетающийся со следующими показателями.

- Отрицательный тест на ПСМ и отсутствие антител к инсулину - гипо-гликемический синдром, связанный с:

- инсулярным аппаратом поджелудочной железы [инсулинома, гиперплазия инсулярного аппарата поджелудочной железы (незидиобла-стоз, микроаденоматоз)];

- приемом препаратов из группы меглитинидов (репаглинид, натегли-нид), как и ПСМ, стимулирующих секрецию инсулина поджелудочной железой.

- **Обнаружение метаболитов ПСМ** - прием пациентом препаратов этой группы.

- **Обнаружение антител к инсулину** - аутоиммунная гипогликемия.

• **Достоверные данные о гипогликемических состояниях в анамнезе**

и отсутствие у пациента гипогликемии натощак - возможна постпрандиаль-ная гипогликемия. В этом случае (особенно при наличии в анамнезе операций на ЖКТ) целесообразно проведение теста с пищевой нагрузкой. **Наличие триады Уиппла** после приема пищи - постпрандиальная (или реактивная) гипогликемия. Причинами могут быть нарушение пассажа пищи по ЖКТ после перенесенного оперативного вмешательства или (редко) врожденный дефект ферментов метаболизма углеводов (галактоземия, непереносимость фруктозы).

Отсутствие триады Уиппла - исключение гипогликемического синдрома. Диагноз идиопатической гипогликемии может быть поставлен при отсутствии в анамнезе оперативных вмешательств на ЖКТ и исключении врожденных дефектов метаболизма углеводов.

Инструментальное исследование

Для топической диагностики инсулиномы или гиперплазии инсулярного аппарата:

• УЗИ, КТ или МРТ поджелудочной железы (данные методы не всегда информативны);

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• сцинтиграфия с октреотидом, ангиография ветвей чревного ствола, тест с внутриартериальным введением кальция и последующим селективным забором крови.

Показания к консультациям специалистов

При выявлении эндогенного гиперинсулинизма - консультация хирурга-эндокринолога (для проведения топической диагностики, определения объема оперативного вмешательства и его проведения).

Диагностический алгоритм (рис. 14.1)

ЛЕЧЕНИЕ

Тактика лечения зависит от этиологии гипогликемического синдрома.

• **Инсулинома** - хирургическое лечение (удаление опухоли путем энуклеации или парциальной резекции поджелудочной железы).

◊ Оперативное лечение должен проводить хирург-эндокринолог в условиях специализированного стационара.

◊ При невозможности удаления опухоли или при неэффективности оперативного лечения проводится симптоматическая терапия, направленная на профилактику и купирование гипогликемических состояний, а также на предотвращение роста опухоли и ее метастазирования. Для профилактики гипогликемических состояний используют диазоксид в дозе 100-600 мг/сут, которая распределяется на 3-4 приема. При злокачественных инсулиномах применяют аналог соматостатина длительного действия - октреотид, обладающий антипролиферативной активностью. Применяется химиотерапия стрептозотоцином.

◊ Для купирования гипогликемических состояний применяют глюкагон в дозе 1 мг подкожно или внутримышечно.

• **Гиперплазия инсулярного аппарата** поджелудочной железы (незидио-бластоз, микроаденоматоз) - хирургическое лечение (резекция 70-80% поджелудочной железы).



Рис. 14.1. Диагностический алгоритм

◊ Оперативное лечение должен проводить хирург-эндокринолог в условиях специализированного стационара. • **Гипогликемия из-за приема ЛС** (не сахароснижающих) - коррекция дозы или отмена препаратов (если назначены не по жизненным показаниям).

• **Тяжелая органная недостаточность** (печеночная, почечная, сердечная недостаточность, сепсис), **не-β-клеточные опухоли** (печени, коры надпочечников), опухоли мезенхимного происхождения:

◊ дробное питание с достаточным количеством легкоусвояемых углеводов; ◊ лечение основного заболевания.

• **Декомпенсация НН, дефицит гормона роста** - адекватная заместительная терапия.

https://t.me/medicina_free

• **Алиментарная гипогликемия** - дополнительные приемы пищи, содержащей легкоусвояемые углеводы, когда есть вероятность развития состояния.

Симптоматическое лечение гипогликемии и лечение гипогликемической комы

См. «Гипогликемия и гипогликемический синдром».

Прогноз и дальнейшее ведение пациента

Прогноз и дальнейшее ведение пациента определяются этиологией гипоглике-мического синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гипогликемия: диагностический алгоритм с комментариями // Consilium

Medicum. - 2001. - Т. 3, №11. - С. 508-509.

2. Дедов И.И. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. - М., 2005.

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М., 2007.

4. Kar P. Insulinomas may present with normoglycemia after prolonged fasting but glucose-stimulated hypoglycemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol. 91, N 12. -

P. 4733-4736.

5. Won J.G.S. Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS) // Clin. Endocrinol. -

2006. - N 65. - P. 566-578.

6. Williams Textbook of Endocrinology. Tenth edition. Chapter 32. Glucose Homeostasis and Hypoglycemia // Saunders, 2002. - P. 1585-1608.

СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Романцова Т.И. **ОБЩЕПРИНЯТОЕ НАЗВАНИЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Синдром гиперпролактинемии - симптомокомплекс, обусловленный избыточным содержанием пролактина в сыворотке крови, сопровождающийся в большинстве случаев нарушением функции репродуктивной системы у мужчин и женщин. Синдром гиперпролактинемии включает гиперпролактинемический гипогонадизм как самостоятельное нейроэндокринное заболевание (пролактиномы, идиопа-тическая форма гипогонадизма), а также вторичные (симптоматические) формы гиперпролактинемии, развивающиеся вследствие целого ряда других эндокринных либо соматических заболеваний и состояний.

КОД ПО МКБ-10

• E22.1. Гиперпролактинемия.

ОСНОВНЫЕ ЧЕРТЫ БОЛЕЗНИ

Важнейшей ролью пролактина является регуляция функции репродуктивной системы, соответственно, нарушение секреции гормона прежде всего приводит к нарушению репродукции у женщин и мужчин. В настоящее время открыто множество новых свойств гормона: участие в реализации стрессорного ответа, регуляция функции иммунной системы, контроль нейрогенеза, энергетического обмена,

туморогенеза и др., что предопределяет широкий спектр клинических вариантов синдрома гиперпролактинемии. Дофамин - основной фактор, угнетающий секрецию пролактина через систему Д2-рецепторов, локализованных на мембранах лактотрофов. Патогенетическое медикаментозное лечение гиперпролактинемиче-ского гипогонадизма основано на ингибирующем эффекте дофамина.

Этиология (причины, классификация) гиперпролактинемии приведена в табл. 14.1.

Таблица 14.1. Причины гиперпролактинемии

Физиологические состояния	Половой акт; физическая нагрузка; лактация; беременность; сон; стресс
Патологические состояния	Повреждение гипоталамо-гипофизарной ножки; гранулемы; инфильтративные процессы; облучение; киста кармана Ратке; травма: пересечение гипофизарной ножки, хирургические вмешательства на супраселлярной области; опухоли: краниофарингиома, герминома, метастазы в гипоталамус, менингиома, супраселлярный рост опухолей гипофиза
Патология гипофиза	Акромегалия; идиопатическая гиперпролактинемия; лимфоцитарный гипофизит или параселлярные опухоли; макроаденома (компрессионная);

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

	плюригормональная аденома; пролактинома; хирургические вмешательства; травма гипофиза
Системные нарушения	Грудная клетка - травма грудной клетки, оперативные вмешательства, *herpes zoster;* ХПН; цирроз печени; облучение головы; эпилептический приступ; СПКЯ; синдром ложной беременности
Применение фармакологических препаратов	Анестетики; антиконвульсанты; антидепрессанты; антигистаминные препараты; антигипертензивные препараты; агонисты ацетилхолина; наркотические препараты; стимуляторы высвобождения катехоламинов; блокаторы дофаминовых рецепторов; ингибиторы синтеза дофамина; эстрогены: оральные контрацептивы и их отмена; нейролептики/антипсихотики; нейропептиды; опиаты и антагонисты опиатов

Окончание табл. 14.1

Макропролактинемия	
Эктопическая секреция про-лактина	Дермоидная киста яичников; гипернефрома; бронхогенная карцинома
Генетические заболевания	Мутации рецептора пролактина с потерей функции

Основные клинические проявления синдрома гиперпролактинемии:

• нарушение репродуктивной функции;

• неврологическая симптоматика (при наличии макроаденомы);

• психоэмоциональные расстройства;

• эндокринно-обменные изменения (нарушения жирового и углеводного обмена, патология метаболизма костной ткани).

Нарушение репродуктивной функции обусловлено гипогонадизмом центрального генеза.

У женщин симптоматика гипогонадизма включает:

• бесплодие;

• аменорею (первичную либо вторичную);

• опсоменорею;

• олигоменорею;

• ановуляцию;

• укорочение лютеиновой фазы.

Время наступления менархе у многих пациенток несколько запаздывает, в дальнейшем менструации могут быть нерегулярными. Дебют нарушений менструального цикла нередко совпадает с началом половой жизни, отменой пероральных контрацептивов, прерыванием беременности, родами, окончанием грудного вскармливания, введением внутриматочных контрацептивов или оперативным вмешательством.

Бесплодие - одна из основных причин обращения к врачу. При гинекологическом осмотре может отмечаться гипоплазия матки.

Галакторея (выделение молокоподобной жидкости из молочных желез) - первый симптом заболевания лишь у 20% больных, крайне редко - основная жалоба. Степень галактореи колеблется от обильных спонтанных выделений до единичных капель при сильном надавливании на железу. Галакторея может отсутствовать даже при значительном повышении содержания пролактина.

Нередко наблюдаются инволютивные изменения молочных желез и фиброзно-кистозная мастопатия, что обусловлено как эстрогенной недостаточностью, так и дефицитом прогестерона.

Полная клиническая форма заболевания - сочетание аменореи, бесплодия и молокоподобных выделений из молочных желез - преимущественно встречается у пациенток с пролактиномами. При ином генезе отмечают нарушения менструального цикла (чаще по типу опсоменореи) либо неполноценность лютеиновой фазы; обращает на себя внимание обилие жалоб вегетативного характера.

Основные проявления гиперпролактинемии у мужчин:

• снижение либидо и потенции;

• бесплодие.

Гинекомастия и галакторея у мужчин встречаются редко.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

При опухолевом генезе заболевания развивается характерная неврологическая симптоматика. Больные жалуются на головные боли постоянного либо транзи-торного характера (вследствие давления опухоли на диафрагму турецкого седла, иннервируемую тройничным нервом; распространения опухоли в кавернозные синусы, где проходят I и II ветви тройничного нерва; в результате синусита).

При супраселлярном росте аденомы гипофиза типичны нарушения зрения по типу битемпоральной гемианопсии. Битемпоральные скотомы диагностируют преимущественно при быстро растущих опухолях и переднем положении перекреста зрительных нервов.

Паралич III, IV, V, VI пар черепных нервов возможен при латеральном распространении опухоли и прорастании ее в кавернозные синусы. Клинические проявления этого осложнения: офтальмоплегия, диплопия, птоз. Аденомы с инфраселлярным ростом могут вызывать ликворею и воспалительный процесс в клиновидной пазухе, хотя иногда при таком типе инвазии неврологическая симптоматика отсутствует.

Психоэмоциональные расстройства при гиперпролактинемии:

- астения;
- частые изменения настроения с тенденцией к гипотимии;
- сужение круга интересов;
- психонегативные нарушения;
- замедление ассоциативного процесса;
- нарушения внимания и памяти.

В ряде случаев развивается специфический психоэндокринный синдром: повышенная раздражительность, тревожность; склонность к депрессивным и психовегетативным реакциям; эмоциональная лабильность; стеничность при выполнении узконаправленной деятельности; пониженная толерантность и аутизм; психосоциальная дезадаптация.

Предположительно, психопатологические нарушения могут быть обусловлены как реакцией пациенток на бесплодие или нарушения менструального цикла, так и дисфункцией нейромедиаторных систем, обусловленной генетически либо перенесенным психическим стрессом.

Среди эндокринно-обменных нарушений заболевания отмечается увеличение массы тела, инсулинорезистентность, хотя распространенность явного СД не превышает таковой в популяции. Увеличение массы тела наблюдается у 60% больных, при этом избыточная масса тела и ожирение I степени встречаются у $^1/_3$ женщин независимо от формы заболевания, в то время как ожирение II-III степени вдвое чаще развивается при пролактиномах, чем при идиопатической гиперпролакти-немии. Возможны изменения липидного состава крови (повышение содержания атерогенных фракций липидов).

При длительной некорригируемой гиперпролактинемии может отмечаться тенденция к снижению МПК.

Механизм развития. Пролактиномы - опухолевые образования монокло-нальной природы. Они возникают в результате генных нарушений в приморди-альной стволовой клетке в период ее дифференцировки. В дальнейшем происходит опухолевая трансформация клетки с последующей клональной экспансией, которая приводит к образованию диагностируемой с помощью инструментальных методов опухоли.

Генез идиопатической формы заболевания по определению не ясен. Не исключено, что основное значение имеют нарушения контроля продукции пролактина на гипоталамическом уровне.

Симптоматические формы обусловлены ослаблением дофаминергического контроля при соответствующих заболеваниях или внегипофизарной продукцией пролактина.

У больных бессимптомной гиперпролактинемией необходимо исключение феномена макропролактинемии. Молекулярная масса обычной молекулы про-лактина составляет 23 кДа. Феномен макропролактинемии обусловлен способностью молекул пролактина объединяться либо друг с другом при помощи дисульфидных мостиков (при этом образуется мультимолекулярный комплекс), либо с белком иммуноглобулином класса G - путем нековалентного связывания. И в том, и в другом случае образуется соединение с молекулярной массой 100-150 кДа. Более медленная элиминация образовавшихся комплексов путем почечного клиренса приводит к увеличению уровня пролактина в сыворотке крови. Высокомолекулярный пролактин проявляет полный спектр биологических свойств *in vitro*, но не обладает значимой активностью в условиях *in vivo*.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По результатам когортных исследований, распространенность всех форм синдрома гиперпролактинемии варьирует от 0,15 до 1,6% в неселективной взрослой популяции, причем до 80% случаев заболевания приходится на молодых женщин в возрасте 25-40 лет.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы, анамнез, клиническая симптоматика, данные физикального обследования изложены в разделе «Основные черты болезни».

Лабораторно-инструментальное обследование включает 4 основных этапа:

- подтверждение гиперпролактинемии;
- исключение симптоматических форм заболевания:

◊ определение функционального состояния щитовидной железы; ◊ исключение СПКЯ;

◊ печеночной и почечной недостаточности; ◊ нервно-рефлекторных и медикаментозных влияний и т.д.; ◊ физиологической гиперпролактинемии (беременность, грудное вскармливание и др.);

- визуализация гипоталамо-гипофизарной области;
- уточнение состояния различных органов и систем на фоне хронической гиперпролактинемии (изучение состояния углеводного и жирового обмена, костной ткани и т.д.).

https://t.me/medicina_free

Лабораторные исследования

Концентрацию пролактина выражают в нг/мл, в мкЕд/мл (1 нг/мл соответствует 30,3 мкЕд/мл) или в мМЕ/мл (1 мМЕ/мл соответствует 21 нг/мл). У здоровых женщин репродуктивного возраста уровень пролактина в сыворотке не превышает 20 нг/мл (600 мкЕд/мл), у мужчин - 15 нг/мл (450 мкЕд/мл). При оценке показателей гормона в случае небольших отклонений от нормы (до 1000 мкЕд/мл) целесообразно проведение повторных (дву- и троекратных) исследований во избежание ошибочных заключений, поскольку уже сама манипуляция по забору крови как стресс-фактор становится причиной умеренной гиперпролактинемии.

Вероятность опухолевого генеза гиперпролактинемии увеличивается при значениях пролактина более 2000-3000 мкЕд/мл.

У больных с явными клиническими проявлениями заболевания основная форма гормона - пролактин с молекулярной массой 23 кДа. Одной из причин гиперпро-лактинемии может быть феномен макропролактинемии, особенно в случаях несоответствия между выраженностью клинической картины заболевания и содержанием пролактина в крови (например, стойкая бессимптомная гиперпролактинемия). Диагностику феномена макропролактинемии проводят методом гель-фильтрации или фильтрации сыворотки крови с помощью полиэтиленгликоля.

При диагностике необходимо учитывать вероятность эффекта петли высокой концентрации пролактина *(«high PRL hook effect»)* - занижение фактического содержания пролактина при его чрезмерных концентрациях в неразбавленных образцах сыворотки крови. Этот феномен обусловлен особенностями кулонов-

ского взаимодействия молекул в дисперсионных растворах. *«High PRL hook effect»* встречается преимущественно при гигантских пролактиномах (свыше 30-50 мм в диаметре). Пренебрежение вероятностью феномена *«high PRL hook effect»* у больных с макроаденомами на фоне умеренной гиперпролактинемии (в диапазоне 1500-3000 мкЕд/мл) может привести к неверному заключению о наличии ГНОГ и, соответственно, к выбору ошибочной тактики лечения. При несоответствии больших размеров аденомы гипофиза и умеренного повышения уровня пролакти-на рекомендуется последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных результатов.

Для определения причины гиперпролактинемии функциональные пробы [с метоклопрамидом и протирелином (тиролиберина раствором для инъекций•)] в настоящее время не используют, так как доказана их низкая информативность.

Инструментальные исследования

Основной метод, позволяющий выявить или исключить опухолевые образования гипоталамо-гипофизарной области (макроили микроаденомы), - МРТ головного мозга. КТ используют в случае невозможности проведения МРТ. При наличии макроаденомы необходимо проводить периметрию. Для уточнения состояния матки и яичников проводят УЗИ малого таза.

Критерий постановки диагноза идиопатической гиперпролактинемии - стойкое повышение содержания пролактина в крови при отсутствии явной патологии гипофиза. Такое заключение можно вынести, только убедившись в отсутствии других возможных причин повышения уровня гормона.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

При наличии опухоли гипофиза необходимы консультации нейрохирурга и офтальмолога (проведение периметрии). В план обследования женщин входит гинекологический осмотр.

СКРИНИНГ

Определение содержания пролактина проводится всем больным с нарушениями функции репродуктивной системы.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения, показания к госпитализации, схемы терапии - см. «Пролакти-нома».

Выбор принципа лечения зависит от причины синдрома.

При гиперпролактинемическом гипогонадизме метод выбора - медикаментозная терапия агонистами дофамина. Реже при пролактиномах возникает необходимость проведения оперативного вмешательства либо лучевой терапии (более подробно - см. «Пролактинома»).

По отношению к рецепторам дофамина, располагающимся на лактотрофах, выделяют неселективные (бромокриптин) и селективные (хинаголид, каберго-лин) агонисты дофамина. Хотя возможны спонтанные ремиссии заболевания, в большинстве случаев медикаментозную терапию проводят длительно, иногда - пожизненно. Дофаминомиметики не только помогают достичь нормопролактине-мии, но и обладают антимитотическим эффектом.

При ином генезе повышения продукции пролактина проводят патогенетическую терапию основного заболевания.

При феномене макропролактинемии лечение не требуется.

В период определения оптимальной дозы дофаминомиметиков уровень про-лактина измеряют ежемесячно, после достижения нормопролактинемии - 1 раз в 6 мес.

При идиопатической форме гиперпролактинемии, когда существует возможность ремиссии, целесообразно ежегодно отменять препараты (на срок 1-2 мес), контролируя при этом уровень пролактина в крови и отслеживая симптоматику. При опухолевом генезе заболевания плановая отмена препаратов возможна 1 раз в 2 года. При пролактиномах необходимо ежегодно проводить МРТ головного мозга.

В случае наступления беременности агонисты дофамина отменяют. При отсутствии опухоли тактика наблюдения за беременностью и ведение родов обычные, грудное вскармливание разрешено. Вопрос о необходимости возобновления терапии решают после завершения периода кормления.

Критерии эффективности лечения:

- нормализация концентрации пролактина;
- восстановление менструального цикла и фертильности у больных репродуктивного возраста;
- отсутствие роста пролактином при ежегодной МРТ головного мозга.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К. и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // Пробл. эндокринол. - 2013. - №6. - С. 19-26.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. -

М.: Триада, 2004. - 304 с.

3. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. и др. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. - М., 2007. - 56 с.

4. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al. Gudelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clin. Endocrinol. - 2006. - Vol. 65. - P. 265-273.

5. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol.

Metab. - 2009. - Vol. 23 (5). - P. 575-596.

6. Devi Y., Halperin Y. Reproductive actions of prolactin mediated through short and long receptor isoforms // Mol. Cell Endocrinol. - 2014. - Vol. 382 (1). - P. 400-410.

7. Grattan D.R., Kokay I.C. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone //

J. Neuroendocrinol. - 2008. - Vol. 20. - P. 752-763.

8. Jillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G. et al. Advances in the treatment of prolactinomas // Endocrine Reviews. - 2006. - Vol. 27 (5). - P. 485-534.

9. Klibanski A. Prolactinomas // N. Engl. J. Med. - 2010. - Vol. 362 (13). - P. 1219- 1226.

10. Kars M., Dekkers O.M., Pereira A.M., Romijn J.N. Update in prolactinomas //

Neth J. Med. - 2010. - Vol. 68 (3). - P. 104-112.

11. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol.

Metab. - 2011. - Vol. 96 (2). - P. 273-288.

12. Bernard V., Young J., Chanson P., Binart N. New insights in prolactin: pathological implication // Nat. Rev. Endocrinol. - advance online publication 17 March 2015.

СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО ГИПОПИТУИТАРИЗМА (У ВЗРОСЛЫХ)

Иловайская И.А.

СИНОНИМЫ

Гипофизарная недостаточность, гипоталамо-гипофизарная недостаточность.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипопитуитаризм - заболевание, обусловленное частичным или полным нарушением секреции тропных гормонов в аденогипофизе и проявляющееся недостаточностью функции соответствующих органов периферической эндокринной системы.

КОД ПО МКБ-10

Е23.0 Гипопитуитаризм.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В основном приобретенный гипопитуитаризм отмечают у женщин в возрасте 30-60 лет, поскольку заболевания, приводящие к развитию гипопитуитаризма, чаще возникают у женщин.

Гипопитуитаризм развивается у 50-90% женщин с послеродовой массивной кровопотерей в анамнезе, у 45-75% пациентов с макроаденомами гипофиза, у 60-70% больных с лимфоцитарным гипофизитом, у 78-90% больных с кранио-фарингиомами, у 70-80% пациентов с кистами кармана Ратке, у 90-99% больных с супраселлярными дисгерминомами и у 40-60% пациентов с другими новообразованиями ЦНС с локализацией в области зрительного перекреста, у 10-12% пациентов с саркоидозом, у 67-70% пациентов с гистиоцитозом, у 20% больных с туберкулезом ЦНС, у 5-20% пациентов с синдромом «пустого» турецкого седла, у 70-80% больных после тяжелой травмы головного мозга и у 70-90% пациентов после облучения гипоталамо-гипофизарной области.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика гипопитуитаризма заключается в адекватном своевременном лечении состояний, в результате которых может развиться гипопитуитаризм.

Быстрое восстановление объема циркулирующей крови в случае массивного послеродового кровотечения с целью профилактики послеродового ишемического некроза гипофиза (синдром Шиена).

Лечение гемохроматоза и обследование членов семьи для предотвращения гипопитуитаризма и других осложнений гемохроматоза. Частота гемохромато-за составляет 0,3-0,5%, и его можно легко диагностировать при исследовании концентрации железа и трансферрина в крови. Гипопитуитаризм развивается у небольшого числа больных гемохроматозом, и наиболее часто бывают поражены гипофиз и гонады.

СКРИНИНГ

Скрининг включает исследование функций гипоталамо-гипофизарной системы у лиц с анатомическими нарушениями гипофиза и/или гипоталамуса, а также после воздействий, которые могли бы вызвать повреждение этих функций, т.е. у следующих пациентов.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• Больные с гипоталамо-гипофизарными новообразованиями.

• Пациенты с инфильтративными заболеваниями головного мозга или гипофиза.

• Лица, перенесшие лучевое лечение по поводу негипофизарных новообразований с облучением головы (гипофиза).

• Пациенты после тяжелой травмы головного мозга.

• Больные после нейрохирургического вмешательства и/или лучевого лечения по поводу аденомы или других новообразований гипофиза.

• Пациенты с апоплексией гипофиза в анамнезе.

• Больные с массивной кровопотерей в родах и послеродовой артериальной гипотензией.

КЛАССИФИКАЦИЯ

• По этиологическому принципу.

◊ Первичный гипопитуитаризм (возникающий вследствие непосредственного разрушения/удаления клеток аденогипофиза).

◊ Вторичный гипопитуитаризм (развившийся в результате анатомических и функциональных расстройств гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений и ослабления регулирующего влияния гипоталамуса на функции гипофиза).

• По клиническим проявлениям.

◊ Изолированный гипопитуитаризм - нарушение только одной тропной

функции гипофиза. ◊ Частичный (парциальный) гипопитуитаризм - выпадение двух и более

тропных функций гипофиза, но не всех. ◊ Пангипопитуитаризм - поражение всех тропных функций гипофиза.

ЭТИОЛОГИЯ

Причины приобретенного гипопитуитаризма у взрослых приведены ниже.

• Опухоли области турецкого седла и зрительного перекреста.

• Ишемический или геморрагический некроз гипофиза.

• Последствия облучения области гипофиза (телегамматерапия и рентгенотерапия, протонотерапия).

• Последствия нейрохирургического вмешательства.

• Лимфоцитарный гипофизит.

• Синдром «пустого» турецкого седла.

• Тромбоз пещеристого синуса.

• Прочие (гемосидероз, инфекционные и инфильтративные заболевания и др.).

• Травмы головного мозга.

• Последствия облучения области гипоталамуса (телегамматерапия и рентгенотерапия).

• Последствия нейрохирургического вмешательства.

• Опухоли ЦНС, локализующиеся в гипоталамической области (астроцитома, краниофарингиома, менингиома и др.).

• Прочие (поражение гипоталамуса токсического, инфильтративного, инфекционного и иного генеза).

ПАТОГЕНЕЗ

Гипопитуитаризм развивается вследствие повреждения самих гипофизарных клеток после лучевого, аутоиммунного или иного воздействия и/или ослабления гипоталамического контроля над функциями гипофиза. Рилизинг-гормоны контролируют не только функциональную, но и пролиферативную активность клеток аденогипофиза, и при нарушении гипоталамической регуляции постепенно развивается атрофия клеток аденогипофиза.

Патогенетическим фактором развития гипопитуитаризма при наличии опухоли гипофиза служит также повышение давления непосредственно в полости турецкого седла.

Клинические проявления недостаточности тропных гормонов гипофиза возникают, если повреждено не менее 70-75% клеток аденогипофиза. Признаки пангипопитуитаризма развиваются в тех случаях, когда разрушено не менее 90% клеток.

Выпадение функций различных тропных гормонов гипофиза, наблюдающееся в результате хронического патологического процесса (например, при росте макроаденомы гипофиза) или после облучения, происходит в большинстве случаев в определенной последовательности: вначале отмечают нарушения секреции СТГ, затем секреции гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ), далее ТТГ и в последнюю очередь АКТГ. Однако эта последовательность наблюдается не во всех случаях.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы гипопитуитаризма могут развиваться на протяжении длительного времени (например, в результате роста гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза).

Вначале больных могут беспокоить неспецифические жалобы (быстрая утомляемость, общая слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам), и с момента их появления до установления диагноза может пройти значительный период времени (до нескольких лет).

Клинические проявления гипопитуитаризма многообразны и зависят от выраженности и тяжести недостаточности каждого из гормонов гипофиза.

• Дефицит гормона роста.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ Повышение доли жировой ткани в организме из-за увеличения количества висцерального жира и снижения относительного содержания мышечной массы.

◊ Снижение МПК и повышение риска переломов.

◊ Уменьшение мышечной силы и выносливости к физическим нагрузкам. ◊ Снижение сократительной способности миокарда.

◊ Увеличение содержания холестерина с повышением риска развития атеросклероза.

◊ Снижение интенсивности основного обмена.

◊ Истончение и сухость кожных покровов, уменьшение потоотделения. ◊ Нарушения сна.

◊ Психологические нарушения: склонность к апатии, депрессии, неадекватно заниженная самооценка, снижение способности к социальной адаптации.

• Гонадотропная недостаточность (вторичный гипогонадизм). ◊ У женщин.

- Аменорея или нарушение регулярности менструального цикла по типу

олиго/опсоменореи, бесплодие. - Атрофические изменения слизистой оболочки влагалища. - Урогенитальные расстройства (нарушения мочеиспускания вплоть

до недержания мочи). - Уменьшение или исчезновение полового оволосения. - Атрофия молочных желез. - Снижение или отсутствие полового влечения. - Нарушение памяти и интеллектуальной активности. ◊ У мужчин.

- Снижение или отсутствие полового влечения, урежение и ослабление

адекватных и спонтанных эрекций. - Ослабление или утрата оргазма, отсутствие семяизвержения. - Уменьшение оволосения на теле и лице.

- Истончение волос на голове, бледность кожных покровов, уменьшение

пигментации и складчатости мошонки. - Снижение эластичности и плотности яичек. ◊ Кроме того, длительный (более 12 мес) дефицит половых гормонов приводит у представителей обоих полов к развитию остеопороза, нарушению липидного обмена и раннему развитию атеросклероза.

• Тиреотропная недостаточность (вторичный гипотиреоз).

◊ Сонливость, вялость, снижение умственной и физической активности.

◊ Сухость и бледность кожных покровов, выпадение волос на голове.

◊ Брадикардия, снижение АД.

◊ Умеренное увеличение массы тела.

◊ Атония ЖКТ, запоры.

• Недостаточность АКТГ (вторичный гипокортицизм). ◊ Общая слабость, утомляемость.

◊ Снижение массы тела.

◊ Склонность к гипогликемии.

◊ Ортостатическая артериальная гипотензия, снижение АД. ◊ Тошнота, рвота, особенно по утрам. ◊ Нарушение аппетита. ◊ Боли в животе.

После нейрохирургического вмешательства по поводу опухоли гипофиза значительных размеров или после обширного кровоизлияния в гипофиз симптомы гипопитуитаризма (выраженная слабость, атония кишечника, падение АД) могут развиваться быстро в течение нескольких часов или суток.

ДИАГНОСТИКА

Диагностические мероприятия при приобретенном гипопитуитаризме проводятся в несколько этапов:

• 1-й этап - предположение о наличии дефицита одного или нескольких гормонов аденогипофиза на основании данных анамнеза и клинических симптомов;

• 2-й этап - соответствующие лабораторные исследования (в зависимости от предполагаемого вида гипофизарной недостаточности);

• 3-й этап - уточнение состояния органов и систем (биохимический анализ крови, остеоденситометрия и другие методы исследования), а также выяснение причины гипопитуитаризма (например, визуализация гипоталамо-гипофизарной области при помощи МРТ).

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо уточнить, были ли травмы головного мозга, воздействие ионизирующего излучения на область головы или весь организм, нейрохирургические вмешательства в гипоталамо-гипофизарной области, случаи гемосидероза в семье. У женщин следует уточнить наличие родов с массивной кровопотерей в раннем послеродовом периоде в анамнезе. Эпизод сильной резкой головной боли с выраженным нарушением самочувствия может указывать на перенесенную апоплексию гипофиза. Прогрессирующее снижение остроты зрения и/или сужение полей зрения могут быть признаками новообразования гипофиза.

При сборе жалоб необходимо уточнить общее состояние пациента (слабость, повышенная утомляемость), наличие сонливости, снижения памяти и аппетита, тошноты и рвоты (особенно по утрам или при повышенных нагрузках), непереносимости холодных температур, уменьшения мышечной силы, снижения либидо, бесплодия, у женщин - нарушений менструального цикла, у мужчин - эректиль-ной дисфункции, снижения потенции.

Физикальное обследование

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

При физикальном обследовании следует обратить внимание на следующие признаки:

• сухость и бледность кожных покровов;

• брадикардия, выпадение волос на голове;

• ортостатическая артериальная гипотензия;

• уменьшение полового оволосения, гипоплазия молочных желез у женщин, гинекомастия и атрофия яичек у мужчин;

• уменьшение мышечной массы и избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки.

Лабораторные исследования

Необходимо проводить исследования, направленные на диагностику недостаточности каждого тропного гормона аденогипофиза.

• Недостаточность гормона роста.

◊ Исследование концентрации гормона роста при стимуляционных пробах (тест с инсулиновой гипогликемией, соматолиберином-аргинином, с кло-нидином, с глюкагоном) (табл. 14.2).

- У пациентов с органическим необратимым повреждением гипоталамо-гипофизарной области, дефицитом трех других тропных гормонов и низкими концентрациями ИФР-1 можно сразу диагностировать недостаточность СТГ. Нормальные концентрации ИФР-1 не исключают наличие СТГ недостаточности, но в таком случае необходимо проведение стимуляционного теста.

- У пациентов с органическим необратимым повреждением гипоталамо-гипофизарной области и дефицитом двух других тропных гормонов для диагностики недостаточности СТГ достаточно провести один сти-муляционный тест (инсулинотолерантный тест с инсулиновой гипогликемией).

- У пациентов с подозрением на наличие только недостаточности СТГ или имеющих дефицит одного другого гипофизарного гормона следует делать 2 стимуляционных теста.

- По степени повышения концентрации СТГ в ходе тестов можно судить о секреции гормона роста:

- выше 10 нг/мл - сохранная соматотропная функция;

- в пределах 3-10 нг/мл - частичная недостаточность СТГ;

- менее 3 нг/мл - тотальная недостаточность СТГ. ◊ При оценке концентрации ИФР-1 необходимо учитывать, что сопутствующие заболевания печени, прием пероральных эстрогенов, а также плохо контролируемый СД могут приводить к снижению этого показателя.

• Для диагностики недостаточности гонадотропинов проводят исследование базальных концентраций ЛГ и ФСГ, концентрации эстрадиола (у женщин) или тестостерона (у мужчин) в крови (снижение содержания периферических гормонов на фоне сниженных или нормальных концентраций тропных гормонов свидетельствует о нарушении функций гипофиза).

• Для выявления тиреотропной недостаточности исследуют содержание ТТГ и свободного T_4 в крови - необходимо учитывать, что у части пациентов уровень ТТГ может быть в пределах нормальных референсных значений или даже несколько выше, однако уровень св. T_4 всегда снижен.

• При подозрении на недостаточность АКТГ показано исследование содержания кортизола в ходе стимуляционных проб (с гипогликемией, вызванной введением инсулина, метирапоном, тетракозактидом) (табл. 14.3). В ходе любого из вышеперечисленных тестов наиболее важным показателем служит пиковая концентрация кортизола, выявляемая в ходе пробы.

Таблица 14.2. Стимуляционные пробы, проводимые при диагностике дефицита гормона роста

Вводимый препарат	Доза и метод введения	Время забора крови	Ожидаемый пик выброса	Побочные эффекты
Инсулин	Внутривенно по 0,1-0,15 Ед/кг массы тела	За 30 мин до введения, в момент введения и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения	Через 30-60 мин	Гипогликемия
Клонидин	Внутрь в дозе 0,15 мг/м²	За 30 мин до введения, в момент введения и через 15, 30, 60, 90, 120 и 150 мин после введения	90-120 мин	Артериальная гипотензия, сонливость
Аргинина глутамат (10% раствор)	Внутривенно медленно по 0,5 мг/кг массы тела, но не более 30 мг	За 30 мин до введения, в момент введения и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения	30-60 мин	Покраснение лица, гипергликемия
Глюкагон	Внутримышечно по 100 мкг/м², но не более 1 мг	В момент введения и через 60, 90, 120, 150 и 180 мин после введения	120-180 мин	Тошнота, рвота, поздняя гипогликемия
Соматолиберин[р]	Внутривенно по 1 мкг/кг массы тела	За 30 мин до введения, в момент введения и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения	30-60 мин	

Таблица 14.3. Стимуляционные тесты, проводимые при диагностике недостаточности адренокортикотропного гормона

Тест	Условия выполнения теста	Интерпретация результатов
Низкодозированный тест с 1-24 АКТГ	Вводят внутривенно 1-24 АКТГ в дозе 1 мкг. Определение содержания кортизола в крови проводят в момент введения и через 30 и 60 мин после введения. Побочные эффекты не отмечены	При стимуляции содержание кортизола у здоровых людей должно превышать 750 нмоль/л
Тест с гипогликемией, вызванной введением инсулина	Внутривенно вводят инсулин в дозе 0,1-0,15 Ед/кг массы тела до достижения гликемии менее 2,2 ммоль/л. Забор крови осуществляют в момент введения инсулина, через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после инфузии. Побочные эффекты: выраженная гипогликемия, судорожный синдром	При стимуляции содержание кортизола у здоровых людей после гипогликемии должно превышать 500-550 нмоль/л
Метопироновый (метира-поновый) тест*	Метирапон вводят в дозе 30 мг/кг массы тела в полночь. Концентрацию 11-дезоксикортизола, кортизола и АКТГ в крови определяют в 8 ч утра до приема метирапона и в 8 ч	У здоровых лиц содержание 11 - дезокси-кортизола повышается более 200 нмоль/л, АКТГ - более 150 пг/мл, а

https://t.me/medicina_free

	следующего утра после приема. Побочные эффекты: тошнота после приема метирапона	концентрация кортизола составляет не более 140 нмоль/л

* - в настоящее время в РФ не поступает.

Лабораторные исследования, с помощью которых оценивают состояние органов и систем, перечислены ниже.

• Общий анализ крови.

• Биохимический анализ крови: определение концентрации липидов, электролитов, активности печеночных ферментов, показатели минерального обмена.

Инструментальные исследования

• МРТ головного мозга (для исключения органического повреждения головного мозга).

• Остеоденситометрия (при длительности заболевания более 12 мес).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Пангипопитуитаризм следует дифференцировать в первую очередь с невроген-ной анорексией, хроническими заболеваниями печени и дистрофической миото-нией.

Неврогенная анорексия - состояние, характеризующееся неправильным (неадекватным) отношением к пище и своему внешнему виду и проявляющееся выраженным истощением вплоть до кахексии. На фоне значительного снижения массы тела прекращаются менструации вследствие снижения выработки гонадотропин-рилизинг-гормона, ЛГ и ФСГ, развивается гипоплазия матки и яичников, но при этом сохраняются вторичные половые признаки. Содержание других гипофизарных и периферических гормонов находится в пределах физиологических значений, могут быть повышены базальные концентрации гормона роста и кортизола. Работоспособность и социальная активность не нарушены.

При алкогольном поражении печени, а также при гемохроматозе у мужчин наряду с общим истощением выявляют атрофию тестикул. Однако в большинстве случаев при лабораторных исследованиях удается установить характер основного заболевания и исключить гипопитуитаризм.

Для больных дистрофической миотонией характерны прогрессирующая мышечная слабость, алопеция и катаракта. Гормональных нарушений при данном заболевании не отмечают.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

• В случае нарушения зрения показана консультация офтальмолога.

• Необходима консультация гинеколога у женщин и андролога у мужчин.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

• Пангипопитуитаризм (вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, недостаточность СТГ). Синдром «пустого» турецкого седла после трансназального удаления гормонально неактивной опухоли в 2008 г.

• Частичный гипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, вторичный гипогона-дизм). Посттравматическая энцефалопатия после черепно-мозговой травмы

в 2004 г.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

• Восполнение недостатка гормонов эндокринных желез, регулируемых адено-гипофизом (надпочечников, щитовидной железы и гонад).

• Купирование симптомов дефицита тропных гормонов гипофиза (компенсация недостаточности СТГ).

• По возможности устранение причин гипопитуитаризма.

Показания к госпитализации

• Адреналовый криз.

• Ухудшение клинических проявлений гипопитуитаризма.

Немедикаментозное лечение

Всем пациентам с гипопитуитаризмом показаны лечебная физкультура и рациональное питание, обогащенное витаминами и белками. Учитывая, что при недостаточности гормона роста, гипотиреозе и гипогонадизме у больных отмечают нарушения липидного обмена, целесообразно уменьшить содержание животных жиров в рационе питания. Отдельным пациентам необходимо давать рекомендации по дополнительному приему препаратов кальция и определенных физических нагрузок для профилактики и лечения остеопении.

Медикаментозное лечение

По результатам лабораторных исследований определяют показания к проведению медикаментозной терапии.

• **Замещение недостатка кортизола.** Применяют препараты натурального гидрокортизона, кортизона ацетата (предшественник гидрокортизона, который метаболизируется в печени) и их полусинтетических производных (преднизолон). Дозу препарата подбирают индивидуально. Главным критерием эффективности лечения считают клиническую картину (отсутствие симптомов недостаточности и/или избытка глюкокортикоидов). В утренние часы (с 8 до 12 ч) обычно принимают 65%, остальное - во второй половине дня (после 16 ч). В дебюте заболевания обычно назначают небольшую дозу глюкокортикоидов утром в один прием (например, гидрокортизон по 5-10 мг или кортизона ацетат по 6,25-12,5 мг утром после завтрака). При необходимости дозу увеличивают и распределяют на 2-3 приема. Исследование содержания кортизола и/или АКТГ на фоне приема препаратов не проводят. Поскольку активация синтеза и секреции альдостерона зависит в основном от активности ренина, а не АКТГ,

https://t.me/medicina_free

минералокортикоиды при вторичном гипокортицизме чаще не назначают. В стрессовых ситуациях необходимо увеличивать дозу глюкокортикоидов в 1,5-2 раза или вводить их парентерально.

• С увеличением длительности заболевания потребность в глюкокортикоидах может увеличиваться. Однако суточная доза принимаемых глюкокортикои-дов обычно не должна превышать 20 мг гидрокортизона (или его эквивалента). Противопоказаний для назначения глюкокортикоидов нет.

• При условии компенсации или исключения гипокортицизма показано **замещение недостатка Т4** (противопоказаний для этого нет). Применяют препараты левотироксина натрия, обычно после диагностики заболевания назначают полную заместительную дозу (для молодых пациентов - из расчета 1,6 мкг на кг массы тела). Главный критерий эффективности лечения - нормализация концентрации свободного T_4 в крови. Концентрацию ТТГ при этом не определяют, поскольку она не имеет диагностического значения.

• **Заместительная терапия половыми гормонами** у мужчин и женщин показана в большинстве случаев.

◊ Принципы лечения гипогонадизма у женщин приведены ниже.

- Предпочтительно применять аналоги натуральных эстрогенов (эстра-диол) и прогестерона (прогестерон, дидрогестерон). В возрасте до 45 лет доза эстрогенов составляет 1-3 мг/сут, в среднем 2 мг/сут (в расчете на эстрадиол). Предпочтительнее принимать эстрогены и гестаге-ны в секвенциальном (циклическом) режиме. Рекомендуют назначать

препараты для 28-дневного приема (не имеющие 7-дневного перерыва). После 45-50 лет доза эстрогенов должна быть равна 1-2 мг/сут (в расчете на эстрадиол), и предпочтительнее монофазный режим приема ЛС. Общую длительность терапии эстроген-гестагенными препаратами определяет лечащий врач (ориентировочно до 55-65 лет). Препараты и схемы лечения для женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом приведены в табл. 14.4 и 14.5.

Таблица 14.4. Препараты для комбинированной секвенциальной терапии гипогонадотропного гипогонадизма у женщин в возрасте до 45 лет

ЛС	Ежедневная доза препарата для имитации первой фазы менструального цикла (14 сут приема)	Ежедневная доза препаратов для имитации 2-й фазы менструального цикла (14 сут приема)
Дидрогестерон + эстради-ол (фемостон 2/10•)	2 мг эстрадиола перорально	2 мг эстрадиола и 10 мг дидроге-стерона перорально
Дидрогестерон + эстради-ол (фемостон 1/10•)	1 мг эстрадиола перорально	1 мг эстрадиола и 10 мг дидроге-стерона перорально
Трансдермальные гели: эстрадиол (дивигель•, эстрожель•)	1,5-3 мг эстрадиола	1,5-3 мг эстрадиола
Дидрогестерон (дюфа-стон•)		10-20 мг дидрогестерона
Трансдермальные гели: эстрадиол (дивигель•, эстрожель•)	1,5-3 мг эстрадиола	1,5-3 мг эстрадиола
Прогестерон (утроже-стан•)		200 мг микронизированного прогестерона

Таблица 14.5. Препараты для терапии гипогонадотропного гипогонадизма у женщин старше 45 лет в монофазном режиме

ЛС	Ежедневные дозы и способы применения
При наличии матки	
Эстрадиол (дивигель•, эстрожель•) + прогестерон (утрожестан•)	0,5-1,5 мг эстрадиола трансдермально +100 мг микронизированного прогестерона во влагалище
Дидрогестерон + эстрадиол (фемо-стон 1/5•)	1 мг эстрадиола + 5 мг дидрогестерона перорально
Эстрадиол (дивигель•, эстрожель•) + дидрогестерон (дюфастон•)	0,5-1,0-1,5 мг эстрадиола трансдермально + 10 мг дидрогестерона перорально
При удаленной матке	
Эстрадиол (дивигель•, эстрожель•)	0,5-0,75-1,0-1,5 мг эстрадиола трансдермально

- Если у женщины отсутствует матка (например, удалена вследствие послеродового массивного кровотечения, что бывает у пациенток с синдромом Шиена), показано назначение препаратов, содержащих только эстрогены. Эстрогены можно принимать как внутрь, так и использовать в виде трансдермального геля. Трансдермальное применение эстрогенов имеет определенные преимущества: исключено прохождение активного действующего вещества через печень, поддерживается физиологическое соотношение эстрадиола к эстрону (2:1), лечение можно проводить при заболеваниях гепато-билиарной системы, нарушениях липидного и углеводного обмена.

- Противопоказания для назначения половых гормонов у женщин перечислены ниже:

- злокачественные опухоли матки, яичников и молочных желез; - острые тромботические заболевания; - декомпенсация функций печени и почек;

- отсутствие клинико-биохимической ремиссии опухоли гипофиза. ◊ Лечение гипогонадизма у мужчин приведено в разделе «Синдром гипого-надизма у мужчин». Выделяют следующие противопоказания для назначения половых гормонов у мужчин:

- злокачественные опухоли предстательной железы и грудных желез; - декомпенсация функций печени и почек.

◊ Контроль эффективности проводимого лечения половыми гормонами включает следующие показатели: - восстановление сексуальных функций; - регрессия остеопороза (остеопении); - улучшение липидного спектра крови; - восстановление мочеполовых функций. • Терапия гормоном роста показана некоторым пациентам.

◊ Данное лечение назначают после компенсации всех других видов гипо-физарной недостаточности. Показаниями для терапии гормоном роста служит наличие клинической симптоматики недостаточности данного гормона и снижение концентрации ИФР-1 в крови. Применяют аналоги человеческого гормона роста. Начальная доза препарата для взрослых составляет 0,03-0,04 МЕ/кг массы тела в неделю (ориентировочно 0,4- 0,5 МЕ/сут). Инъекции выполняют в 20-22 ч с помощью шприц-ручки подкожно в живот или бедро. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально. Главный критерий эффективности лечения - соответствие концентрации ИФР-1 (которую определяют через 1 мес после каждого увеличения дозы препарата) физиологическим колебаниям,

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

характерным для пола и возраста больного. При необходимости дозу гормона роста увеличивают ежемесячно на 0,2-0,5 МЕ. Средняя ежедневная доза гормона роста у взрослых приблизительно соответствует 0,125-0,25 МЕ/кг массы тела в неделю (ориентировочно 0,8-2,4 МЕ/сут).

◊ Возможно развитие побочных эффектов при лечении гормоном роста: отеки (30-40%), артралгии (10-15%), миалгии (5-10%), локальный дискомфорт в местах инъекций. Побочные эффекты обычно отмечают в течение первых месяцев лечения, и в большинстве случаев они бывают транзиторными и не зависят от дозы препарата. В случае возникновения побочных эффектов дозу следует уменьшить до ранее хорошо переносимой.

◊ Пациенты должны быть информированы о том, что уменьшение жировой массы, увеличение мышечной массы и улучшение психологического статуса обычно происходят через 3-6 мес лечения, но могут развиваться и более медленно.

◊ Потребность в гормоне роста с возрастом снижается. Доза препарата не должна быть постоянна при длительном лечении, и наиболее тщательный контроль над проводимым лечением необходим у пациентов пожилого возраста.

◊ Противопоказания для назначения терапии гормоном роста приведены ниже.

- Злокачественная опухоль любой локализации. - Выраженная внутричерепная гипертензия. - Пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение может потребоваться для устранения причины гипопи-туитаризма (например, если причиной заболевания служит объемное образование в области зрительного перекреста и турецкого седла).

Показания к консультации других специалистов

Показана консультация гинеколога у женщин и андролога у мужчин.

Дальнейшее ведение

Мониторинг пациентов с гипопитуитаризмом включает периодические обследования для коррекции доз гормональных препаратов и оценки состояния первичного заболевания, вызвавшего гипопитуитаризм.

Необходимость и кратность обследования определяет в каждом конкретном случае лечащий врач.

• Клиническое обследование (жалобы, измерение массы тела, оценка АД и ЧСС, состояние кожи и волосяного покрова, состояние зрения, соотношение жировой/мышечной массы) необходимо проводить каждые 6-12 мес. У мужчин дополнительно оценивают наличие гинекомастии и исследуют состояние предстательной железы.

• Лабораторные исследования включают ежегодное определение концентрации пролактина, свободного T_4, БСПС и тестостерона (у мужчин), ежемесячное изучение содержания ИФР-1 при подборе дозы гормона роста, а после определения дозы гормона роста - каждые 6-12 мес.

• У женщин на фоне приема препаратов половых гормонов показаны УЗИ органов малого таза каждые 6-12 мес, в возрасте до 45 лет УЗИ молочных желез каждые 12 мес, а после 45 лет маммография каждые 12-24 мес.

• В случае развития гипопитуитаризма на фоне первично «пустого» турецкого седла, после облучения гипоталамо-гипофизарной области (по поводу вне-гипофизарных заболеваний), травмы головного мозга, инфаркта гипофиза, лимфоцитарного гипофизита повторно МРТ головного мозга не проводят.

• В случае наличия опухоли гипофиза или объемного образования гипоталамо-гипофизарной области иной природы показана МРТ головного мозга один раз в 6-18 мес с целью исключения роста данного образования.

Информация для пациента

Гипопитуитаризм - заболевание, при котором происходит снижение или полное прекращение выработки гормонов гипофизом. Гипофиз - эндокринная железа небольшого размера (не более 1 $см^3$), располагается в основании головного мозга, в костной выемке под названием «турецкое седло», и вырабатывает жизненно важные гормоны: гормон роста (у детей обеспечивает процессы линейного роста и формирования костей и мышц, а у взрослых контролирует обмен веществ, в том числе углеводный, жировой, водно-солевой обмен), пролактин (регулирует функцию деторождения и обеспечивает грудное вскармливание), АКТГ (контролирует функцию надпочечников), ТТГ (регулирует функцию щитовидной железы), ФСГ и ЛГ (необходимы для функционирования половых желез).

Основными причинами гипопитуитаризма бывают опухоли гипофиза, сосудистые нарушения (аневризмы, артерииты, кровоизлияния в гипофиз, массивные кровотечения при родах), перенесенные энцефалиты, менингиты, инфильтратив-ные или инфекционные заболевания, травмы головного мозга.

Вследствие патологических процессов гипофиз вырабатывает слишком мало гормонов, что приводит к торможению процессов в организме, зависящих от гормонов: снижению функции щитовидной железы и надпочечников, нарушению

половой функции, а также к снижению общего тонуса. Самый ранний признак заболевания - уменьшение полового влечения и потенции у мужчин и нарушение менструального цикла (вплоть до полного прекращения менструаций) у женщин. Кроме того, для гипопитуитаризма характерно выпадение волос в подмышечной впадине и на лобке, бледный, восковидный цвет кожи. Часто беспокоят снижение температуры тела и АД, повышенные сонливость и утомляемость, потеря интереса к окружающему миру и к себе. Нередко пациенты отмечают непереносимость голода, возникновение приступов головокружения натощак. Если заболевание вызвано опухолью гипофиза или окружающих его участков мозга, возможно ухудшение зрения.

С подобными проблемами необходимо обратиться к врачу-эндокринологу. Для диагностики заболевания врач может назначить лабораторные исследования, пробы для выявления нарушения секреции гипофизарных гормонов, МРТ головного мозга, консультации других специалистов.

В случае подтверждения гипопитуитаризма в ходе проведенного обследования врач назначает больным гормональную терапию, которую проводят пожизненно с целью восстановления нормальных концентраций соответствующих гормонов в организме. Если причиной болезни служит опухоль, то необходимы хирургическое лечение и/или лучевая терапия с последующим назначением

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

гормональных препаратов. При правильном лечении удается ликвидировать симптомы заболевания и добиться нормальной работы внутренних органов.

ПРОГНОЗ

Имеются данные об увеличении смертности больных с гипопитуитаризмом примерно в 2 раза по сравнению с общей популяцией. Причинами смерти в основном бывают респираторные, цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания. К факторам неблагоприятного прогноза относят пол пациента (среди женщин смертность выше), молодой возраст в дебюте заболевания, отсутствие адекватного лечения, а также причины заболевания (краниофарингиома, радиолучевая терапия в анамнезе).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стандарт медицинской помощи больным с гипопитуитаризмом // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2008. - №5. - С. 76-78.

2. Боброва Е.И., Павлова М.Г., Сотников В.М., Пронин В.С., Фадеев В.В. Гипо-питуитаризм после облучения гипоталамо-гипофизарной системы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2013. - Т. 9, №3. - С. 15-20.

3. Вакс В.В., Герасименко О.А., Дзеранова Л.К. Приобретенная недостаточность гормона роста у взрослых: этиология, клинические проявления, диагностика и возможности лечения // Ожирение и метаболизм. - 2011. - №2. - С. 11-17.

4. Иловайская И.А. Этиология приобретенного гипопитуитаризма у взрослых // Доктор. Ру. - 2010. - Т. 2, №7 (57). - С. 15-21.

5. Иловайская И.А., Михайлова Д.С., Зекцер В. Ю., Гончаров Н. П., Мельниченко Г.А. Влияние заместительной гормональной терапии на качество жизни пациенток, страдающих гипогонадотропным гипогонадизмом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - Т. 7, №3. - С. 48-55.

6. Клиническая нейроэндокринология / Под ред. И.И. Дедова. - М.: УП-Принт,

2011. - 343 с.

7. Нагаева Е.В. Метаболический эффект гормона роста при гипопитуитризме у взрослых // Ожирение и метаболизм. - 2010. - №1. - С. 21-27.

8. Charmandari E., Nicolaides N.C., Chrousos G.P. Adrenal insufficiency // Lancet. - 2014 Jun 21. - Vol. 383 (9935). - P. 2152-2167.

9. Erfurth E.M. Update in mortality in GH-treated patients //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2013 Nov. - Vol. 98 (11). - P. 4219-4226.

10. Johannsson G., Falorni A., Skrtic S., Lennernäs H., Quinkler M., Monson J.P., Stewart P.M. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2014 Sep 4. - doi: 10.1111/cen. 12603. [Epub ahead of print]

11. Molitch M.E., Clemmons D.R., Malozowski S., Merriam G.R., Vance M.L.; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2011 Jun. - Vol. 96 (6). - P. 1587-1609.

12. Koulouri O., Auldin M.A., Agarwal R., Kieffer V., Robertson C., Falconer Smith J., Levy M.J., Howlett T.A. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2011 Jun. - Vol. 74 (6). - P. 744-749.

СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А.

СИНОНИМЫ

Синдром неадекватной секреции АДГ, синдром неадекватной секреции вазо-прессина, синдром Пархона, несахарный антидиабет, гиперпексический синдром.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром неадекватной секреции АДГ - заболевание, характеризующееся постоянной избыточной секрецией АДГ (вазопрессина), не соответствующей изменению осмоляльности крови, что приводит к чрезмерной задержке воды и развитию гипонатриемии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Не определена.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Увеличение массы тела и образование отеков, обусловленные задержкой воды вследствие олигурии, обычно выражены незначительно. Ведущими проявлениями болезни бывают симптомы нарушения сознания, выраженность которых напрямую зависит от степени гипонатриемии.

Физиологическая норма концентрации натрия в крови - 135-145 ммоль/л.

Степени выраженности гипонатриемии:

• легкая - 134-130 ммоль/л;

• средняя - 129-125 ммоль/л;

• тяжелая - менее 125 ммоль/л.

Так, при гипонатриемии легкой степени выраженности пациентов беспокоят головная боль, увеличение массы тела, анорексия, тошнота, рвота, депрессия, мышечная слабость, сонливость, спазмы мышц, судороги.

При средней степени тяжести гипонатриемии отмечают спутанность сознания, психозы, дезориентацию, спазмы мышц.

При тяжелой гипонатриемии спазмы мышц могут прогрессировать вплоть до общих судорог, может происходить снижение сухожильных рефлексов вплоть до арефлексии, развиваться псевдобульбарный паралич, кома и смерть.

https://t.me/medicina_free

На выраженность клинической симптоматики оказывает непосредственное влияние не только степень снижения концентрации натрия в крови, но и острота развития гипонатриемии. При быстром (менее 24-48 ч) снижении уровня натрия в крови, как правило, проявляется более яркая неврологическая картина, в то время как при постепенном снижении благодаря адаптационным процессам,

направленным на выравнивание трансмембранных осмотических градиентов, клинические симптомы могут не соответствовать по тяжести степени гипонатриемии.

ЭТИОЛОГИЯ

Причины синдрома неадекватной секреции АДГ.

- Заболевания ЦНС: опухоли, воспалительные заболевания, черепно-мозговая травма, оперативные вмешательства на головном мозге.
- Болезни легких: туберкулез, аспергиллез, пневмонии, эмпиема, саркоидоз, бронхиальная астма, бронхиолит, абсцесс легкого.
- Эктопическая секреция АДГ: овсяноклеточный и мелкоклеточный рак легкого, мезотелиома, лимфосаркома, тимома, рак поджелудочной железы, простаты, мочеточника и др.
- ЛС: карбамазепин, винкристин, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминооксидазы, нейролептики, фенотиазины, хлорпропамид, тиазидные диуретики, лизиноприл, циклофосфамид.
- Активирующая мутация в гене рецептора вазопрессина II типа (нефрогенный вариант синдрома неадекватной секреции АДГ).

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Повышение секреции АДГ центрального или эктопического генеза, так же как и активирующая мутация рецептора вазопрессина II типа, приводит к его практически постоянной активации, независимо от осмоляльности крови и физиологических потребностей организма. При этом происходит избыточная реабсорбция воды в почках, что приводит к водной интоксикации и гипонатриемии, степень выраженности которых зависит от интенсивности синтеза АДГ и объема потребляемой пациентом жидкости.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ Диагностический алгоритм

Диагностические критерии синдрома неадекватной секреции АДГ следующие.

- Гипонатриемия, сопровождающаяся соответствующим снижением осмо-пяльности крови.
- Осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы крови.
- Почечная экскреция натрия составляет более 30 ммоль/л.
- Отсутствие артериальной гипотензии, гиповолемии и выраженного отечного синдрома.
- Нормальная функция почек (СКФ >60 мл/мин), надпочечников, щитовидной железы.

Анамнез

При опросе больного следует подробно выяснить, какие он принимает ЛС (мочегонные, психотропные, слабительные и др.). Необходимо уточнить, соблюдает ли больной низкосолевую диету, ее эффективность, ограничивает ли прием жидкости.

Физикальное обследование

При осмотре специфичных для заболевания симптомов не обнаруживают.

Лабораторные исследования

Исследуют уровень натрия в крови, осмоляльность крови и мочи и почечную экскрецию натрия, а также исключают гипотиреоз (ТТГ, св. T_4) и НН (кортизол крови, свободный кортизол в суточной моче и др.).

Нормоволемическую гипонатриемию при синдроме неадекватной секреции АДГ следует дифференцировать от других видов гипонатриемии: псевдогипона-триемии (гиперпротеинемии, гиперлипидемии), гипонатриемии перераспределения (при гипергликемии), гиповолемической гипонатриемии (потеря жидкости через ЖКТ и ожоговые поверхности, НН), гиперволемической гипонатриемии (застойной сердечной недостаточности, избыточного парентерального введения жидкостей, нефротического синдрома, цирроза печени). Для этого **назначают пробу с водной нагрузкой,** которую проводят утром натощак. Положение больного при пробе должно быть лежачим или полулежачим для исключения возможного повышения АД. Противопоказаниями к проведению пробы служат нарушение выделительной функции почек, наличие гипонатриемии, выраженные отеки, тяжелое соматическое состояние пациента. В начале пробы определяют осмоляль-ность мочи и крови, содержание натрия в крови, АД, массу тела, отмечаются отсутствие или выраженность отеков, оценивается общее самочувствие пациента. Далее в течение 15-20 мин больной должен выпить жидкость (негазированную столовую воду) из расчета 20 мл/кг массы тела, но не более 1,5 л, или данный объем жидкости вводят внутривенно в виде 0,9% раствора хлорида натрия. В течение последующих пяти часов каждый час измеряют объем и осмоляльность выделенной мочи, АД, массу тела, отмечают наличие отеков и отклонения в самочувствии пациента. На пятом часу проведения пробы дополнительно исследуют осмоляль-ность крови и концентрацию натрия в ней.

Критерии синдрома неадекватной секреции АДГ по данным пробы приведены ниже.

- Отсутствие снижения осмоляльности мочи менее 100 мОсм/кг через 2 ч после введения жидкости.
- Выделение менее 65% выпитой жидкости через 4 ч после введения жидкости.
- Выделение менее 80% выпитой жидкости через 5 ч после введения жидкости.
- Развитие гипонатриемии и снижение осмоляльности крови ниже нормы через 5 ч после введения жидкости.

Инструментальные исследования

При проведении дифференциальной диагностики по показаниям назначают МРТ головного мозга, КТ грудной клетки и брюшной полости, УЗИ внутренних органов для исключения опухолевого генеза неадекватной секреции АДГ, а также динамические тесты состояния функции почек.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения - нормализация осмоляльности и концентрации натрия в крови, устранение гипергидратации. Тактика лечения зависит от скорости развития гипо-натриемии (острая или хроническая), концентрации натрия в крови и состояния больного.

• При острой (до 48 ч) выраженной гипонатриемии назначают гипертонический раствор натрия хлорида (3%) в сочетании с фуросемидом. Быстрое повышение содержания натрия в крови до уровня, превышающего 125 ммоль/л, опасно, поскольку возможно развитие повреждения ЦНС (например, центральный понтинный миелинолиз). Рекомендуют повышать концентрацию натрия со скоростью 0,5-1 ммоль/л в час до достижения концентрации 125 ммоль/л. Также рекомендуется после достижения регресса неврологической симптоматики гипонатриемии повышать концентрацию натрия в крови не быстрее 8 ммоль в сутки.

• Самый эффективный способ лечения легкой хронической гипонатриемии - ограничение потребления жидкости до 600-800 мл/сут. При недостаточности эффекта от ограничения жидкости можно назначить флудрокортизон в дозе 0,1-0,4 мг в 1-2 приема в комбинации с препаратами калия для преодоления калийуретического действия препарата. Возможно также назначение препаратов лития, которые вызывают обратимую или частично обратимую форму нефрогенного несахарного диабета с максимальным развитием эффекта через 2-3 нед, но их применение бывает ограничено высокой частотой побочных эффектов. В настоящее время разработаны и применяются за рубежом, но не зарегистрированы в РФ препараты антагонистов рецептора вазопрессина II типа, характеризующиеся высокой эффективностью при лечении синдрома неадекватной секреции АДГ, но безопасность данных препаратов до сих пор обсуждается, поскольку напрямую зависит от контроля скорости коррекции натрия в крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Androgue H.J., Madias N.E. Hyponatremia // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342. - P. 1581-1589.

2. Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis / B.J. Feldman et al. // N. Engl.

J. Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 1884-1890.

3. Spasovski G., Vanholder R., Allolio B., Annane D., Ball S., Bichet D., Decaux G., Fenske W., Hoorn E.J., Ichai C., Joannidis M., Soupart A., Zietse R., Haller M., van der Veer S., Van Biesen W., Nagler E.; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia // Eur. J. Endocrinol. - 2014 Feb 25. - Vol. 170 (3). - P. G1-47. doi: 10.1530/EJE-13-1020. Print 2014 Mar.

4. Пигарова Е.А. Глава 13. Заболевания нейрогипофиза. Клиническая нейроэндо-кринология / Под ред. И.И. Дедова. - М.: УП Принт, 2011. - С. 239-256.

СИНДРОМ ВЫСОКОРОСЛОСТИ

Потешкин Ю.Е., Колода Д.Е.

СИНОНИМЫ

Гигантизм, избыточная длина тела.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Высокорослость - длина тела выше 97-го процентиля (+2SD от среднего значения) для данного возраста и пола.

На практике необходимо исключать патологические причины высокорослости, даже если рост человека формально укладывается в верхнюю границу нормы. Именно поэтому дети с ростом между 90-м и 97-м процентилями должны находиться под динамическим наблюдением врачей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Высокорослость наблюдается у 2,5% населения.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Клинические проявления зависят от причины развития высокорослости. Для конституциональной (идиопатической) высокорослости характерен высокий рост родителей и сибсов, высокий окончательный рост, отсутствие стигм дисэмбриогенеза, нормальное интеллектуальное развитие, пропорциональное телосложение, своевременное половое развитие, соответствие костного возраста паспортному, нормальные показатели гормона роста и ИФР-I в крови, уровень гормона роста крови на фоне ОГТТ <1 нг/мл.

Для гипофизарного гигантизма, вызванного соматотропиномой гипофиза, характерны грубые черты лица, потливость, как правило, отставание костного возраста от паспортного, повышение уровня гормона роста и ИФР-I, уровень гормона роста на фоне ОГТТ >1 нг/мл, МРТили КТ-признаки аденомы гипофиза.

Для новорожденных с синдромом Сотоса (церебральный гигантизм) характерно увеличение массы и длины тела, выпуклый лоб, долихоцефалия, макроцефалия, высокое «готическое» нёбо, гипертелоризм с антимонголоидным расположением глазных щелей, прогнатия. У детей с синдромом Сотоса наблюдают задержку умственного развития, нарушение координации движений. Кожа и мягкие ткани несколько утолщены. С возрастом рост тела увеличивается, однако пубертатный период обычно наступает раньше, вследствие этого происходит закрытие эпифизов трубчатых костей. Именно поэтому большинство пациентов с синдромом Сотоса в зрелом возрасте имеют нормальный рост.

Клиническую картину синдрома Беквита-Видемана хорошо отражает другое принятое название синдрома - EMG-синдром (омфалоцеле, макроглоссия, гигантизм - от англ. *Exomphalos, Macroglossia, Gigantism)*. Действительно, новорожденный с синдромом Беквита-Видемана имеет крупные размеры, омфалоцеле, макроглоссию, гиперплазию медуллярного слоя почек, гиперплазию островковых клеток поджелудочной железы, нередко становящуюся причиной развития гипогликемии.

Кроме того, при высоком росте отмечается повышенный риск развития некоторых заболеваний и нарушений: идиопатического сколиоза и других нарушений осанки, варикоцеле, спонтанного пневмоторакса, депрессии, остеопороза.

https://t.me/medicina_free

Характерен вид больных с синдромом Марфана или «марфаноподобными синдромами» (гомоцистеинурия, синдром МЭН-2В, врожденная контрактурная арахнодактилия), в первую очередь вследствие уменьшения верхнего сегмента тела (рост сидя) по отношению к нижнему, превышения размаха рук длины тела и арахнодактилии.

Клиническая картина синдрома МЭН-2В - см. «Синдром МЭН-2».

Клиническая картина синдрома Клайнфельтера - см. «Синдром задержки полового развития».

ЭТИОЛОГИЯ

Основные причины высокорослости следующие.

• Конституциональная высокорослость.

• Эндокринные заболевания.

◊ ГСД или декомпенсированный СД у матери во время беременности.

◊ Соматотропинома гипофиза (гипофизарный гигантизм) и другие причины

гиперсекреции гормона роста. ◊ Наследственные синдромы, включающие соматотропиному гипофиза.

- Синдром МЭН-1 (синдром Вермера).

- Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта.

- Семейная акромегалия.

◊ Синдром ППС.

◊ Синдром тиреотоксикоза.

◊ Экзогенно-конституциональное ожирение.

◊ Синдром гипогонадизма.

• Наследственные синдромы, для которых характерна высокорослость. ◊ Синдром Сотоса (церебральный гигантизм).

◊ Синдром Вивера-Смита.

◊ Синдром Беквита-Видемана.

◊ Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля.

◊ Синдром Марфана.

◊ Синдром МЭН-2В.

◊ Гомоцистинурия.

◊ Врожденная контрактурная арахнодактилия (синдром Билса). ◊ Синдром ломкой Х-хромосомы (синдром Мартина-Белла). ◊ Синдромы резистентности к АКТГ.

◊ Синдромы резистентности к андрогенам/ эстрогенам и дефицита аромата-зы (синдром тестикулярной феминизации и др.).

◊ Врожденная генерализованная липодистрофия (липоатрофический диабет, синдром Сейпа-Лоуренса, *Berardinelli-Seip syndrome)*.

◊ Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена).

◊ Синдром Клайнфельтера.

◊ XYY-синдром (синдром «тюремной баскетбольной команды»).

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

К числу самых важных факторов, определяющих конечный рост человека, относят эффекты гормона роста и половых гормонов. Гормон роста - основной стимулятор линейного роста, половые гормоны определяют сроки прекращения ростового эффекта, вместе с тем они сами обладают способностью ускорять линейный рост.

Причины высокорослости могут быть связаны с одним или другим фактором. Например, гипофизарный гигантизм возникает вследствие гиперсекреции гормона роста, а высокорослость при синдроме Клайнфельтера объясняют дефицитом половых гормонов. Однако в ряде заболеваний патогенез высокорослости не установлен.

Влияние генетических факторов на показатель роста достаточно велико. На сегодняшний день подтверждено участие нескольких генов в развитии конституциональной высокорослости, среди них ген белка V типа, связанного с рецептором ЛПНП, ген рецептора витамина D, ген фибриллина 1, ген белка А2 с высокой электрофоретической подвижностью и др.

Ряд специалистов причиной конституциональной высокорослости считают относительную гиперсекрецию гормона роста или гиперчувствительность тканей к гормону роста. По другим данным, важную роль играют ИФР-II и отношение ИФР/ИФР-связывающий белок.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Самая частая причина рождения крупных детей с массой и/или длиной тела, превышающей норму для данного срока гестации, - СД у матери. Именно поэтому при избыточной длине тела у новорожденного следует в первую очередь искать СД у матери с помощью измерения уровня глюкозы крови. При отсутствии диабета у матери необходимо исключить врожденные заболевания, в первую очередь синдромы Сотоса и Беквита-Видемана.

Диагностический алгоритм

В детском возрасте диагностику высокорослости проводят по алгоритму, представленному на рис. 14.2.

https://t.me/medicina_free

Анамнез

При сборе анамнеза обязательно выясняют:

• рост родителей и сибсов;

• рост и массу тела при рождении;

• скорость роста в течение жизни и сопоставляют с процентильным графиком (рис. 14.3 и 14.4).

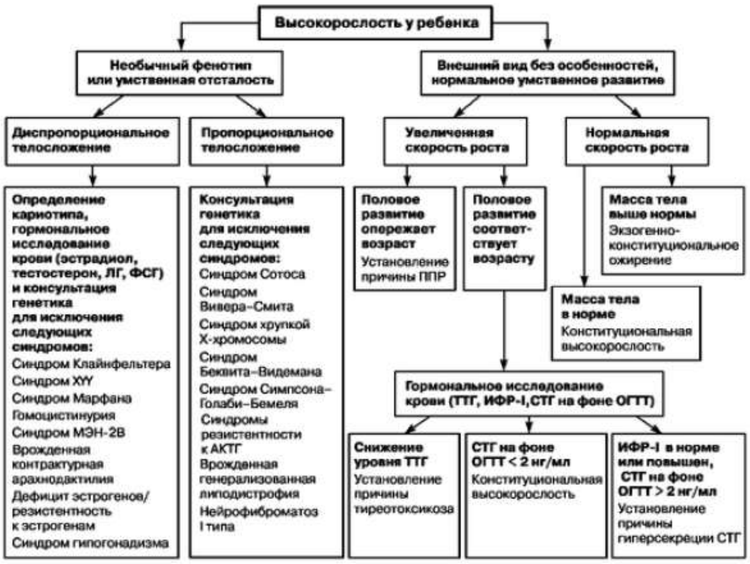


Рис. 14.2. Диагностический алгоритм

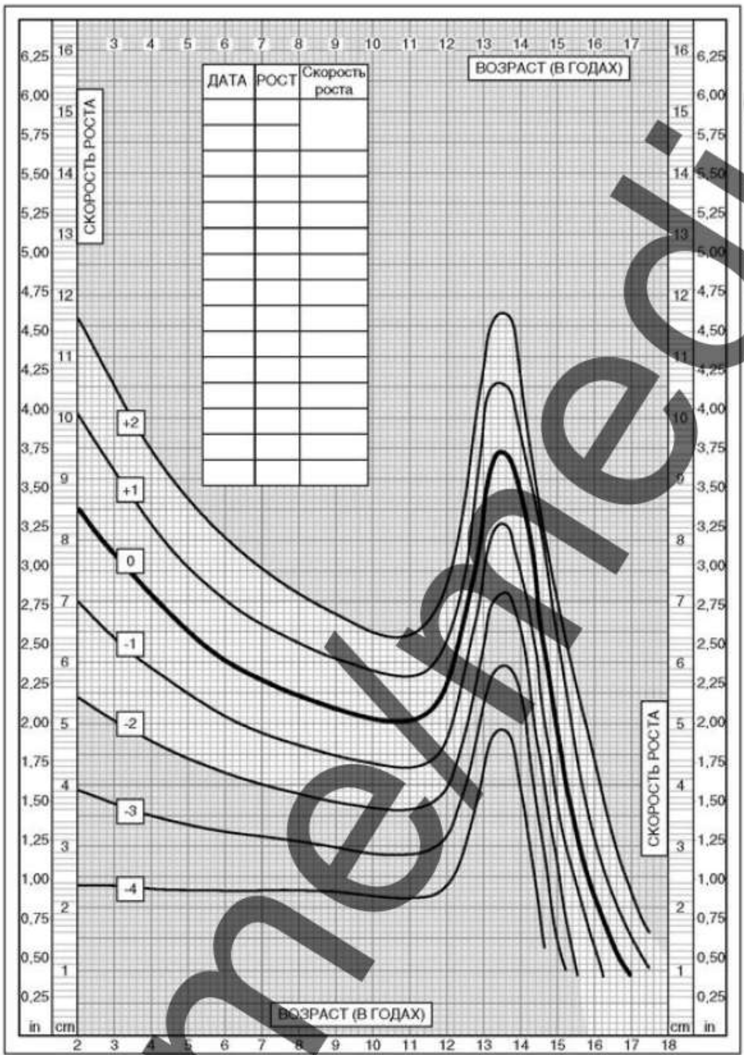


Рис. 14.3. Процентильный график роста мальчиков

https://t.me/medicina_free

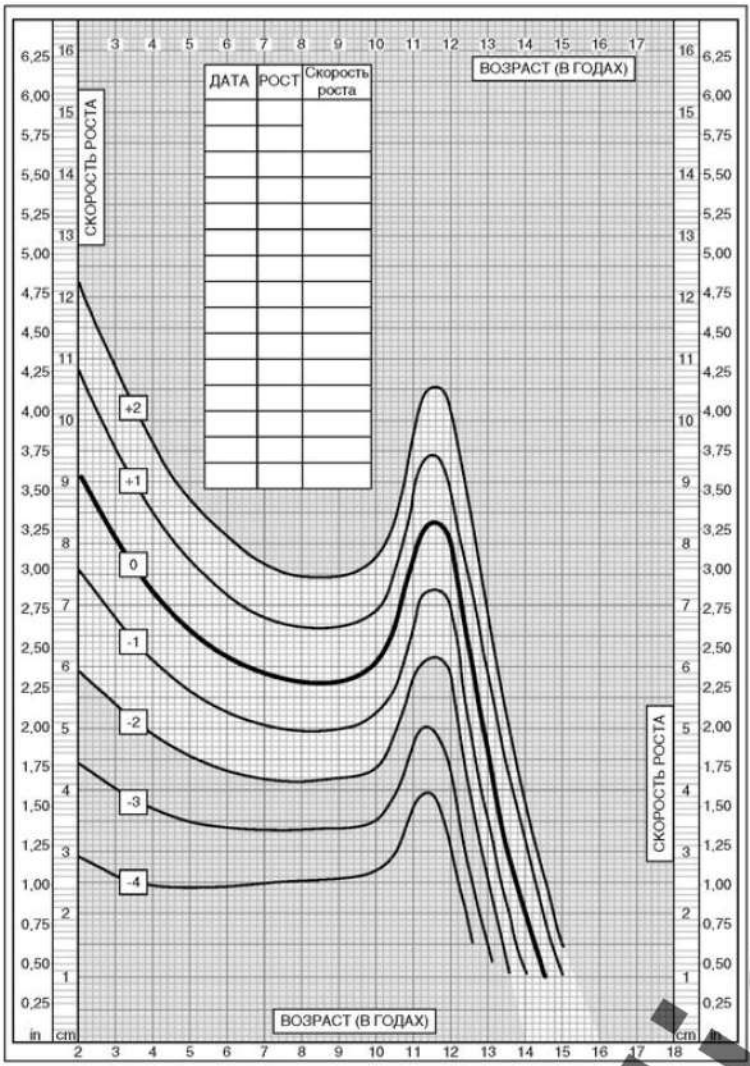


Рис. 14.4. Процентильный график роста девочек

Физикальное обследование

Физикальное обследование включает:

- измерение роста, скорости роста, массы тела;
- оценку наличия стигм дисэмбриогенеза (врожденных особенностей челюстно-лицевой области, ушных раковин и т.д.);
- оценку интеллектуального развития;
- оценку полового развития;
- отношение длины верхней части тела к длине нижней части тела;
- отношение размаха рук к длине тела.

Лабораторные и инструментальные исследования

Дополнительные методы исследования (проводят строго по показаниям для уточнения диагноза и решения вопроса о лечении) следующие (табл. 14.6).

- Определение кариотипа.
- Гормональное исследование крови (ИФР-I, ТТГ).
- Оценка костного возраста.
- Расчет предполагаемого окончательного роста.
- Анализ мочи на гомоцистеин.
- Молекулярно-генетическая диагностика при синдромальной патологии.

Таблица 14.6. Принципы диагностики основных заболеваний, вызывающих высокорослость

Предполагаемое заболевание	Исследования, позволяющие подтвердить диагноз	Результат
Соматотропинома гипофиза	Уровень гормона роста на фоне ОГТТ МРТ/КТ гипофиза	Уровень гормона роста на фоне ОГТТ >1 нг/мл, МРТ-или КТ-признаки аденомы гипофиза
Синдром Клайнфельтера	Определение кариотипа	Выявление дополнительной X-хромосомы у мужчины
XYY-синдром	Определение кариотипа	Выявление дополнительной Y-хромосомы у мужчины
Гомоцистинурия	Анализ мочи на гомоцистеин	Повышение уровня гомоци-стеина в моче

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Диагностика остальных заболеваний, вызывающих высокорослость, основана на характерной клинической картине и результатах молекулярно-генетических исследований.

У взрослых дифференциальную диагностику высокорослости проводят с помощью тех же лабораторных и инструментальных диагностических методов. Следует помнить, что значительная часть заболеваний, вызывающих избыточный рост или скорость роста в детском возрасте, не приводит в итоге к высокому росту. Таким образом, высокий рост у взрослого пациента без сопутствующих заболеваний - как правило, проявление конституциональной высокорослости.

В клинической практике важно не только интерпретировать значение роста в данный момент, но и прогнозировать предполагаемый окончательный рост. Данный показатель позволяет оценить ожидаемую прибавку роста до закрытия эпифизарных зон роста. По методу Tanner и Whitehouse необходимо знать хронологический («паспортный») возраст, костный возраст, рост ребенка в настоящий момент. Далее с использованием специальной таблицы коэффициентов [табл. 14.7 (мальчики) и табл. 14.8 (девочки)] рассчитывается окончательный рост.

Таблица 14.7. Коэффициенты для расчета конечного роста по возрасту для мальчиков

Возраст, лет	Коэффициенты				
	для роста, см	**для возраста, лет**	**для костного возраста, лет**	**константа**	**остаточное SD, см**
4-7,9	1,20	-7,3	0	82	4
8,0-	1,22	-7,2	-0,4	82	3,6
8,5-	1,23	-7,0	-0,7	82	
9,0-	1,22	-6,8	-0,8	82	
9,5-	1,21	-6,5	-0,8	82	
10,0-	1,20	-6,2	-1,0	83	
10,5-	1,19	-5,9	-1,2	84	
11,0-	1,16	-5,5	-1,6	89	3,5
11,5-	1,13	-5,1	-2,0	94	
12,0-	1,08	-4,2	-2,6	98	
12,5-	1,03	-3,4	-3,2	103	
13,0-	0,98	-2,6	-3,8	108	3,1
13,5-	0,94	-1,9	-4,4	113	
14,0-	0,90	-1,4	-4,5	114	2,9
14,5-	0,87	-1,0	-4,6	114	
15,0-	0,84	-0,8	-3,8	104	2,5
15,5-	0,82	-0,6	-3,1	94	
16,0-	0,88	-0,4	-2,4	71	2,0
16,5-	0,94	-0,3	-1,8	48	
17,0-	0,96	-0,2	-1,2	34	0,8
17,5-	0,98	-0,1	-0,7	19	

Таблица 14.8. Коэффициенты расчета конечного роста по возрасту для девочек

Возраст, лет	Коэффициенты				
	для роста, см	**для возраста, лет**	**для костного возраста, лет**	**константа**	**остаточное SD, см**
4-5,9	0,95	-6,5	0	93	3,5
6,0-	0,95	-6,0	-0,4	93	3,0
6,5-	0,95	-5,5	-0,8	93	
7,0-	0,94	-5,1	-1,0	94	3,2
7,5-	0,93	-4,7	-1,1	94	
8,0-	0,92	-4,4	-1,5	95	2,9
8,5-	0,92	-4,0	-1,9	96	
9,0-	0,92	-3,8	-2,3	99	2,8
9,5-	0,91	-3,6	-2,7	102	
10,0-	0,89	-3,2	-3,2	106	2,9
10,5	0,87	-2,7	-3,6	109	
До менархе					
11,0-	0,83	-2,6	-3,6	114	2,9
11,5-	0,82	-2,5	-3,6	115	

Окончание табл. 14.8

Возраст, лет	Коэффициенты				
	для роста, см	**для возраста, лет**	**для костного возраста, лет**	**константа**	**остаточное SD, см**
12,0-	0,83	-2,4	-3,4	111	2,7
12,5-	0,83	-2,3	-3,3	108	
13,0-	0,83	-2,0	-3,1	98	2,2
13,5-	0,87	-1,8	-3,0	90	
14,0-	0,91	-1,6	-2,8	79	1,2
14,5-	0,95	-1,4	-2,5	67	
После менархе					
11,0-	0,87	-2,3	-3,3	100	2,6
11,5-	0,89	-1,9	-3,3	91	
12,0-	0,91	-1,4	-3,2	82	2,1
12,5-	0,93	-1,0	-2,7	67	
13,0-	0,95	-0,9	-2,2	55	1,6
13,5-	0,96	-0,9	-1,8	48	
14,0-	0,96	-0,8	-1,4	40	1,2

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

14,5-	0,97	-0,8	-1,3	37	
Все					
15,0-	0,98	-0,6	-1,1	30	0,99
15,5-	0,99	-0,4	-0,7	20	

Метод расчета: исходя из возраста с точностью до 6 мес выбирается строка таблицы, затем рост в сантиметрах умножается на коэффициент из 2-го столбца, возраст и костный возраст умножаются на коэффициенты из третьего столбца соответственно и вычитаются из числа, полученного в самом начале, затем к полученному числу прибавляется значение из столбца «Константа», это и будет расчетный рост. Для каждого возраста также рассчитано среднеквадратичное отклонение расчетного роста, отраженное в столбце 6. Пример расчета: девочка, 12 лет, рост 160 см, костный возраст 14 лет, менархе наступило. Расчет будет выглядеть так: 160×0,91-12×1,4-14×3,2+82=166 см, с учетом погрешности окончательный рост может составить 162-170 см.

Показания к консультациям специалистов

• Консультация генетика показана при подозрении на наследственное заболевание.

• Консультация кардиолога и офтальмолога показана для исключения патологии сердечно-сосудистой системы и органа зрения соответственно (при синдроме Марфана и др.).

ЛЕЧЕНИЕ Цели лечения

• Коррекция основного заболевания.

• Повышение качества жизни.

Лечение конституциональной высокорослости

Решение вопроса о необходимости терапевтического вмешательства при конституциональной высокорослости представляет серьезную проблему. Некоторые

авторы считают проведение терапии целесообразным, если предполагаемый окончательный рост более трех стандартных отклонений, т.е. для лиц европейской расы больше 195 см для мальчиков и 180 см для девочек. Кроме того, показанием для назначения фармакотерапии некоторые авторы считают идиопатический сколиоз и психосоциальные проблемы, связанные с высоким ростом.

Раньше считали, что основной вклад в рост тела в детском возрасте принадлежит гормону роста, а ускорение роста в пубертатном периоде и закрытие эпифизарных зон роста обусловлены сочетанным действием гормона роста и половых гормонов (андрогенов у мужчин и эстрогенов у женщин). Однако в настоящее время стало понятно: эстрогены играют важную роль в пубертатном скачке роста и закрытии эпифизарных зон роста как у женщин, так и у мужчин.

Таким образом, для лечения высокорослости можно замедлить допубертатный рост, чтобы своевременный пубертат начался при более низком росте, или сократить допубертатный рост, ускорив наступление пубертата.

Терапия половыми гормонами направлена на ускорение наступления пубертатного периода. При рано начатом лечении вероятность уменьшения окончательного роста возрастает. Соответственно, самый подходящий момент для назначения терапии - препубертатный период. Дополнительная трудность - обращение пациентов за медицинской помощью только в середине пубертатного периода.

Лечение конституциональной высокорослости аналогами соматостатина и антагонистами рецептора гормона роста в широкой клинической практике пока не используют.

Лечение девочек

Эстрогены для лечения конституциональной высокорослости применяют с 1950-х годов, однако лишь в конце 1970-х годов на смену старым препаратам (диэтилстилбестрол и другие) пришел синтетический эстроген этинилэстрадиол, до сих пор успешно применяемый в клинической практике.

Девочкам с конституциональной высокорослостью назначают лечение этинил-эстрадиолом в дозе 0,15-0,3 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 0,5 мг/сут, если больной хорошо переносит препарат. При возникновении маточных кровотечений «прорыва» показан циклический прием прогестагенов в комбинации с эстрогенами. Лечение необходимо продолжать вплоть до закрытия эпифизов, иначе возможно продолжение роста после отмены эстрогенов.

Назначают этинилэстрадиол внутрь 0,15-0,5 мг 1 раз в сутки + дидрогестерон внутрь по 10 мг 2 раза в сутки с 16 по 25-й день менструального цикла или норэти-стерон внутрь 5 мг 1 раз в сутки с 16 по 25-й день менструального цикла.

При решении вопроса о необходимости терапии эстрогенами следует учитывать частое возникновение побочных эффектов: тошноты, увеличения веса, отеков, повышения АД.

Другие потенциальные проблемы - тромбоэмболия, гиперплазия и рак эндометрия - практически не возникают на фоне приема девочками эстрогенов.

Существуют данные о повышенном риске бесплодия в зрелом возрасте после лечения высокорослости высокими дозами эстрогенов в пубертатном периоде.

Лечение мальчиков

Лечение мальчиков сложнее. В мужском организме эстрогены тоже способствуют закрытию эпифизов, однако назначение экзогенных эстрогенов мальчикам по понятным причинам не рекомендуют. Андрогены также могут ускорить закрытие эпифизарных зон роста, так как вследствие ароматизации в организме происходит превращение андрогенов в эстрогены. Однако на практике необходимость лечения мальчиков препаратами тестостерона возникает крайне редко.

Тестостерон (смесь эфиров) внутримышечно по 250 мг 1 раз в неделю или по 500 мг 1 раз в 2 недели, 6-12 мес.

Наилучших результатов достигают при раннем начале лечения (костный возраст у девочек - 10 лет, у мальчиков - 12,5 лет) - происходит уменьшение конечного роста до 7 см. Назначение терапии после начала пубертатного периода уже не столь эффективно. Назначение половых гормонов при костном возрасте от 14 лет может привести к увеличению окончательного роста.

https://t.me/medicina_free

Лечение высокорослости при других заболеваниях

• Половые гормоны применяют для ограничения роста при синдроме Марфана.

• При синдроме Беквита-Видемана и синдроме Сотоса проводят симптоматическое лечение.

• Лечение соматотропиномы гипофиза - см. «Акромегалия».

• Лечение синдрома МЭН-2В - см. «Синдром МЭН-2».

• Лечение синдрома Клайнфельтера - см. «Синдром задержки полового развития», «Синдром Клайнфельтера».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Руководство для врачей. - СПб.: Фолиант, 2000. - С. 546.

2. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Под ред. Н.П. Шабалова. - М.: МЕД-пресс-информ, 2003. - 544 с.

3. Колода Д.Е., Пронин В.С. Высокорослость и гигантизм // Врач. - 2005. - №9. - С. 17-21.

4. Колода Д.Е. Высокорослость // Алгоритмы диагностики и лечения. Эндокринные заболевания / Под ред. Г.А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2008.

5. Колода Д.Е. Диагностика и лечение конституциональной высокорослости // Врач. - 2006. - №11. - С. 52-53.

6. Пронин В.С. Современная стратегия диагностики и лечения соматотропи-ном / В.С. Пронин, Ю.Е. Потешкин, Е.П. Гитель, И.В. Васильева, Е.С. Белышева, М.Е. Морозова, Д.Е. Колода, С.Э. Мошенина, Е.В. Чаплыгина, Е.Л. Соркина, Е.В. Пронин, К.Ю. Жеребчикова, Н.А. Чуброва. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

7. Allen D.B., Rose S.R., Reiter E.O. Normal growth and growth disorders // Principles and Practice of Pediatric Endocrinology / Eds Kappy M.S., Allen D.B., Geffner M.E. - Charles C. Thomas, Publisher Ltd. 2005. - P. 77-216.

8. Cohen P. Hyperpituitarism, tall stature, and overgrowth syndromes // Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. / Eds. R. M. Kliegman, R.E. Behrman, H.B. Jenson, B.F. Stanton. -

Saunders, 2007. - 3200 p.

9. Drop S.L.S., Lamberts S.W.J. Constitutional advanced growth and gigantism // Growth Disorders: Pathogenesis and Treatment / Eds. C.J.H. Kelnar, M.O. Savage, H.F. Stirling, P. Saenger. - Chapman & Hall Medical, 1998. - P. 775-789.

10. Iughetti L., Bergomi A., Bernasconi S. Diagnostic approach and therapy of overgrowth and tall stature in childhood // Minerva Pediatr. - 2003. - Vol. 55, N 6. - P. 563-582.

11. Patel L., Clayton P.E. Normal and disordered growth. // Brook?s Clinical Pediatric Endocrinology, 5th ed. / Eds. Savage M.O., Brook C.G. D., Clayton P.E., Brown R.S. -

Blackwell Publishing, 2005. - P. 90-112.

12. Patton M.A. Genetic and dysmorphic syndromes with tall stature // Growth Disorders: Pathogenesis and Treatment / Eds C.J. H. Kelnar, M.O. Savage, H.F. Stirling, P. Saenger. -

Chapman & Hall Medical, London, 1998. - P. 323-335.

13. Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, 2nd ed. / Ed. Z. Hochberg. - Karger,

2007. - 112 p.

14. Raine J.E. Tall stature // Practical Endocrinology and Diabetes in Children, 2nd ed. / Eds Raine J.E., Donaldson M.D. C., Gregory J.W. et al. - Blackwell Publishing, 2006. - P. 65-68.

15. Simm P.J., Werther G.A. Child and adolescent growth disorders // Australian Family

Physician. - 2005. - Vol. 34, N 9. - P. 732-736.

16. Tanner J.M. Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menar-che, at ages 4 to 16 with allowance for midparent height. / J.M. Tanner, R.H. Whitehouse, W.A. Marshall, B.S. Carter // Arch. Dis. Child. - 1975. - Vol. 50. - P. 14-26.

СИНДРОМ НИЗКОРОСЛОСТИ

Петеркова В.А.

Распознавание причин низкорослости - не очень простая задача, ибо только врожденных генетических синдромов, сопровождающихся низкорослостью, известно более двух тысяч. Из них есть такие ярко очерченные, как синдром Дауна, что у врача не возникает повода для поиска причин низкорослости. В других же случаях необходимо дополнительное обследование и знание проявлений этих синдромов. Ниже представлена классификация заболеваний, которые могут сопровождаться дефицитом роста.

Заболевания, сопровождающиеся задержкой роста (Ranke M.B., 1999)

Идиопатический дефицит гормона роста.

• Идиопатический дефицит гормона роста (классическая форма).

• Нейросекреторная дисфункция.

Дефицит гормона роста органического происхождения (органический).

• Врожденная форма.

◊ Генетические причины дефицита гормона роста.

- Патология гена *GH-1* (тип I A, доминантный/рецессивный).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

- Патология гена *GH-1* (другая).
- Патология гена *GHRH*.
- Патология других генов.

◊ Патология развития ЦНС.
- Септо-оптическая дисплазия.
- «Пустое» турецкое седло (включая аплазию гипофиза).
- Синдром солитарного верхнечелюстного резца.
- Расщелина нёба.
- Арахноидальная киста.
- Врожденная гидроцефалия.
- Гипоплазия аденогипофиза, аплазия гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза.
- Другие.

◊ Комплексный синдром врожденного дефицита гормона роста. - Панцитопения Фанкони. - Синдром Ригера.
- Синдром эктодермальной дисплазии.
- Другие.

◊ Пренатальная инфекция. - Краснуха.
- Другие.

◊ Синдром бионеактивного гормона роста. - Kowarski тип.
- Другие.

◊ Функциональный дефицит гормона роста.
- Патология рецептора к гормону роста (тип Ларона).
- Дефект рецептора гормона роста / пострецепторный дефект.
- Резистентность к ИФР.
- Другие.

• Приобретенный дефицит гормона роста.

◊ Опухоли гипоталамической / гипофизарной области. - Краниофарингиома.
- Герминома (дисгерминома, пинеалома). - Гамартома.
- Другие.

◊ Опухоли мозга, не связанные с гипоталамо-гипофизарной областью. - Астроцитома. - Эпиндиома. - Глиома.
- Медуллобластома.
- Носоглоточная опухоль.
- Другие.

◊ Лечение по поводу опухолей вне головного мозга. - Лейкемия:
- лимфобластный лейкоз;
- миелобластный лейкоз;
- апластическая лейкемия;
- другие. - Лимфома:
- лимфома Ходжкина;
- неходжкинская лимфома;
- другие. - Солидная опухоль. ◊ Другие причины приобретенного дефицита гормона роста. - Травма головы. - Инфекции ЦНС. - Гидроцефалия. - Гранулематозные болезни. - Гистиоцитоз. - Аномалия сосудов.
- Другие.

Другие причины низкорослости.

• Идиопатическая низкорослость. ◊ Семейная низкорослость.
- Семейная низкорослость с нормальным развитием пубертата.
- Семейная низкорослость с задержкой развития пубертата.
- Семейная низкорослость, начало пубертата неизвестно. ◊ Несемейная низкорослость.
- Несемейная низкорослость с нормальным развитием пубертата.
- Несемейная низкорослость с задержкой развития пубертата.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

- Несемейная низкорослость, начало пубертата неизвестно. ◊ Невозможно классифицировать.

• Клинически определенные синдромы с хромосомной аберрацией. ◊ Синдром Тернера.

◊ Синдром Дауна.

◊ Синдром Прадера-Вилли.

◊ Дисгенезия гонад.

- Женская.

- Мужская. ◊ Другие.

• Клинически определенные синдромы без хромосомной аберрации. ◊ Синдром Сильвера-Рассела.

◊ Синдром Нунан.

◊ Синдром Реклингхаузена.

◊ Синдром Корнелия де Ланге. ◊ Синдром Прадера-Вилли.

◊ Синдром Вильямса. ◊ Синдром Блума. ◊ Синдром Рубинштейна. ◊ Другие.

• Внутриутробная задержка роста с постнатальной низкорослостью, без стигм. ◊ Причина известна.

◊ Причина неизвестна.

• Внутриутробная задержка роста с постнатальной низкорослостью, со стигмами.

◊ Внутриутробная задержка роста вследствие перинатальных инфекций. ◊ Внутриутробная задержка роста вследствие приема лекарств (включая

курение и алкоголь). ◊ Другие.

• Скелетные дисплазии. ◊ Ахондроплазия.

◊ Гипохондроплазия.

◊ Несовершенный остеогенез.

◊ Другие.

• Болезни костного метаболизма. ◊ Мукополисахаридоз.

◊ Муколипидоз. ◊ Другие.

• Заболевания специфических систем. ◊ Сердечно-сосудистые заболевания.

◊ Заболевания легких (кроме кистозного фиброза). ◊ Заболевания печени. ◊ Заболевания ЖКТ.

- Гранулематозная патология, включая болезнь Крона.

- Мальабсорбция.

- Экзокринная поджелудочная железа, кроме кистозного фиброза. - Синдром укороченного кишечника.

- Другие.

◊ Заболевания почек.

- Врожденные дефекты развития (с пиелонефритом или без него):

- обструктивная уропатия, уретральные клапаны;

- рефлюкс-нефропатия;

- другие. - Наследственные заболевания:

- аутосомно-рецессивный поликистоз почек;

- аутосомно-доминантный поликистоз почек;

- семейный ювенильный нефрофтиз;

- цистиноз;

- первичная гипероксалурия;

- нефротический синдром новорожденных (с началом до 1 года); - наследственный гломерулонефрит (синдром Альпорта); - другие. - Гломерулопатии:

- первичный гломерулонефрит, включая серповидный гломерулонеф-рит;

- первичный нефротический синдром;

- туберкулезный гломерулонефрит; - другие вторичные гломерулонефриты. - Сосудистые заболевания: - васкулиты;

- гемолитическо-уремический синдром;

- постишемическая почечная недостаточность, включая постсептическую и постуремическую; - другие.

- Интерстициальные нефриты: - нефропатия, индуцированная лекарствами; - интерстициальный нефрит вследствие других причин; - нефрокальциноз и гиперкальцемическая нефропатия; - пиелонефрит вследствие уролитиаза; - другие. - Смешанные заболевания: - опухоль почек;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

- травматическая или хирургическая потеря почки; - другие. ◊ Хроническая анемия. ◊ Хроническое воспалительное заболевание. - Кистозный фиброз. - Другое мультиорганное заболевание. - Гранулематоз.

- Другие.

◊ Мышечные заболевания. - Миодистрофия Дюшена. - Врожденная миотония.

- Другие.

◊ Неврологические заболевания.

• Эндокринные заболевания.

◊ Заболевания щитовидной железы. ◊ Заболевания надпочечников. ◊ Заболевания половых желез. ◊ СД.

◊ Преждевременный пубертат. ◊ Другие.

• Метаболические болезни.

◊ Заболевания углеводного обмена. - Болезнь накопления гликогена.

- Другие.

◊ Заболевания жирового обмена. - Болезнь накопления липидов.

- Другие.

◊ Патология аминокислот. - Фенилкетонурия.

- Другие.

◊ Патология обмена кальция и фосфора, кроме патологии почек. ◊ Патология костного метаболизма.

• Ятрогенная низкорослость.

◊ ЛС.

◊ Облучение всего тела, кроме лечения опухолей. ◊ Другие.

Дефицит роста определяют по перцентильным таблицам вариантов нормального роста. Перцентильные таблицы стандартов роста и веса основаны на измерении национальной репрезентативной когорты детей и подростков с рождения до конечного роста. Перцентили роста и веса (97 (95) -90-75-50-25-10-3 (5)) на данных таблицах представляют отклонения от медианы (50-й перцентиль). 97-й перцентиль соответствует +2 стандартным отклонениям (SD) от среднего, 3-й перцентиль соответствует -2 SD от среднего.

Для решения вопроса о нормальном или патологическом процессе роста и исключения диагностических ошибок на начальном этапе обследования большое значение имеет анализ кривой роста ребенка с учетом границ его конечного роста, рассчитанного на основании среднего роста родителей.

Для определения границ конечного роста, исходя из среднего роста родителей, используется следующая формула:

Прогнозируемый конечный рост для мальчика= [(рост отца + рост матери +

+ 13 см)/2] ±10 см.

Прогнозируемый конечный рост для девочки= [(рост отца + рост матери -

- 13 см)/2] ±10 см.

Если экстраполируемый конечный рост ребенка по данным роста в момент осмотра, с учетом костного возраста, находится ниже пределов рассчитанного интервала конечного роста, то следует говорить о патологически низком росте.
Оценка пропорциональности скелета важна в первую очередь для исключения различных форм скелетных дисплазий как причин нанизма. В частности, целесообразно вычислять коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент», объем размаха рук.

Степень оссификации эпифизарных зон роста - важный критерий в диагностике нанизма и прогнозе конечного роста. При первичном дефиците роста задержка костного созревания либо отсутствует, либо слабо выражена (скелетные дисплазии, синдромальные формы нанизма, внутриутробная задержка роста, генетическая низкорослость). Для вторичного дефицита роста, особенно для гипофи-зарного нанизма, характерно значительное отставание костного возраста от хронологического (более двух лет).

Рентгенологическое исследование черепа проводят с целью визуализации формы и размеров турецкого седла и состояния костей черепа. При гипофизарном нанизме турецкое седло нередко малых размеров. Характерные изменения турецкого седла наблюдают при краниофарингиоме: истончение и порозность стенок, расширение входа, супраселлярные или интраселлярные очаги обызвествления. При повышенном внутричерепном давлении видно усиление пальцевых вдавле-ний, расхождение черепных швов.

При КТ и МРТ головного мозга у пациентов с идиопатическим гипопитуита-ризмом выявляют морфологические и структурные изменения: гипоплазию гипофиза, разрыв или истончение гипофизарной ножки, эктопию нейрогипофиза, синдром «пустого» турецкого седла. Проведение КТ и МРТ головного мозга показано при любом подозрении на внутричерепную патологию (объемный процесс).

Конституциональная задержка роста и пубертата (КЗРП) и семейная низко-рослость (или нормальная вариантная низкорослость) укладываются в понятие вариантов нормального роста. Дети от родителей с низким ростом, как правило, низкорослы в той же степени, что и родители, за счет генетически запрограммированных потенций роста. Ребенок от родителей, в анамнезе которых задержка роста и пубертата, с большой степенью вероятности унаследуют данный характер развития.
Дети с КЗРП имеют нормальный рост и вес при рождении, растут нормально до 1-2 лет, затем скорость роста снижается и кривая роста находится несколько ниже 3-го перцентиля и параллельна ему. Костный возраст, как правило, отстает от паспортного и соответствует росту, скорость роста - не менее 4 см в год. Пробы на стимуляцию не выявляют снижения уровня СТГ. Пубертат нормальный, но задержан во времени на сроки отставания костного возраста и наступает при достижении костного созревания у

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

мальчиков 11,5-13,0 лет, у девочек - 10,5-12,0 лет. Сроки достижения конечного роста сдвинуты во времени, конечный рост обычно нормальный без гормональной терапии.

К настоящему времени есть многочисленные данные об эффективном лечении детей с КЗРП рекомбинантным гормоном роста человека. Вместе с тем отсутствуют достоверные данные о более высоком конечном росте детей с КЗРП, получавших лечение гормоном роста, несмотря на то, что за определенный период времени (2-3 года) лечение СТГ существенно ускоряет скорость роста.

У мальчиков с КЗРП старше 12 лет с задержкой костного возраста не менее чем на 2 года от хронологического возможно кратковременное лечение короткими курсами небольших доз анаболических стероидов (нероболил*, оксандролон, ретаболил*). При этом необходим строгий контроль за ребенком (не реже 1 раза в 6 мес). При быстром прогрессировании костного созревания лечение прекращают.

Гипофизарная карликовость (соматотропная недостаточность)

Соматотропная недостаточность может быть врожденной и приобретенной.

Врожденная соматотропная недостаточность встречается с частотой 1:10 000 новорожденных, может быть обусловлена пороками развития гипофиза или нарушением генов, ответственных за синтез и секрецию гормона роста. Соматотропная недостаточность может быть изолированной при полной сохранности других тропных гормонов гипофиза и множественной, когда выпадают и другие тропные гормоны гипофиза в разной комбинации, вплоть до пангипо-питуитаризма. Проведенные исследования О.Б. Безлепкиной и Е.В. Нагаевой в 2004 г. установили, что изолированный СТГ-дефицит наблюдается в 20% случаев, в 20% - пангипопитуитаризм и в 60% - различные комбинации дефицита тропных гормонов.
Приобретенный СТГ-дефицит чаще всего бывает после хирургических вмешательств или радиологического воздействия в гипоталамо-гипофизарной области, при этом чаще наблюдается множественный дефицит тропных гормонов.

Однократное измерение СТГ в крови для диагностики соматотропной недостаточности не имеет диагностического значения вследствие импульсного характера секреции СТГ и возможности получения крайне низких (нулевых) базальных значений СТГ даже у здоровых детей. В связи с этим используют другие современные методы диагностики, а именно: изучение спонтанной секреции гормона роста в крови, определение пика выброса СТГ на фоне стимуляции, исследование ИФР и их связывающих белков в крови.

Провокационные тесты основаны на способности различных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами. В клинической практике наиболее широко используют пробы с инсулином, клонидином, СТГ-рилизинг-гормоном, аргинином, L-Допа (табл. 14.9).

Тотальную соматотропную недостаточность диагностируют при пике выброса СТГ на фоне стимуляции менее 7 нг/мл, частичный дефицит - при пике выброса СТГ от 7 до 10 нг/мл.

Таблица 14.9. Соматотропин-стимулирующие тесты

Препарат	Механизм действия	Доза, метод введения	Время забора проб крови, мин	Пик выброса СТГ, мин	Побочные эффекты
Инсулин	Активация гипотала-мических нейронов, стимулирующих секрецию СТГ-рилизинг гормона	0,1 Ед/кг, в/в	0-15-30-45-60-90-120	30-60	Гипогликемия
Клонидин	Нейротрансмиттер, адренергический аго-нист	0,15 мг/м², внутрь	0-30-60- 90-120-150	90-120	Артериальная гипо-тензия. Сонливость
СТГ-рилизинг гормон	Гипоталамический рилизинг-фактор	1 мкг/кг, в/в	0-15-30-45-60-90-120	30-60	-
L-Допа	Нейротрансмиттер, допаминергический агонист. Стимулирует освобождение СТГ-рилизинг гормона	125 мг (вес ≤15 кг) 250 мг (вес 15-30 кг) 500 мг (вес >30 кг), внутрь	0-45-60-120-150	45-90	Тошнота, рвота, головная боль
Аргинин (L-аргинина гидрохлорид*)	Метаболический стимулятор, аминокислота. Стимулирует освобождение СТГ-рилизинг гормона	0,5 г/кг, 10% р-р, в 0,9% растворе натрия хлорида, в/в, инфузия в течение 30 мин	0-15-30-45-60-90-120	30-60	Гипогликемия, покраснение лица
Глюкагон	Относительная гипогликемия	100 мкг/м², максимальная доза 1 мг, в/м	0-60-90-120-150- 180	120-180	Тошнота, рвота, поздняя гипогликемия

Необходимое условие проведения СТГ-стимулирующих проб - эутиреоидное состояние щитовидной железы. В случае гипотиреоза необходим предварительный курс лечения тиреоидными препаратами в течение 3-4 нед. Кроме того, дети с ожирением имеют сниженную реакцию СТГ на стимуляцию.

Для одновременной оценки нескольких гипофизарных функций удобно проводить комбинированные тесты с различными гипоталамическими рилизинг-гормонами, в частности инсулин + тиролиберин + люлиберин-тест, СТГ-рилизинг гормон + тиролиберин + люлиберин-тест, СТГ-рилизинг гормон + кортико-либерин + люлиберин + тиролиберин-тест. Например, при проведении пробы с СТГ-рилизинг гормон + тиролиберин + люлиберин во внутривенную канюлю последовательно вводят СТГ-рилизинг гормон (1 мкг/кг), тиролиберин (7 мкг/кг, максимально 400 мкг), люлиберин (100 мкг). Наличие базальных низких уровней ТТГ и свободного T_4 в сочетании с отсутствием или пролонгированной реакцией ТТГ на тиролиберин говорит о сопутствующем вторичном гипотиреозе. Отсутствие реакции выброса гонадотропинов на люлиберин (повышение более чем в 2 раза от базального уровня) в сочетании с низкими базальными уровнями половых гормонов указывает на вторичный гипогонадизм.
Наиболее диагностически значимые константы в выявлении дефицита СТГ у детей - ИФР, в частности ИФР-I (соматомедин С).

Для лечения гипофизарного нанизма в качестве ЗГТ используют гормон роста человека.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

С 1985 г. для лечения детей с соматотропной недостаточностью используют исключительно генноинженерные препараты гормона роста человека. В настоящее время в России прошли клинические испытания и разрешены к использованию следующие препараты соматропина:

• соматропин (генотропин•);

• соматропин (нордитропин симплекс•);

• соматропин (сайзен•);

• соматропин (хуматроп•);

• соматропин (растан•).

Следует отметить, что в настоящее время все дети РФ с подтвержденным диагнозом дефицита СТГ, врожденным или приобретенным, получают бесплатно лечение рекомбинантным гормоном роста. В последние 5 лет - это преимущественно отечественный препарат растан. Ростстимулирующая эффективность всех препаратов сопоставима, серьезные побочные действия не отмечены.

Рекомендуемая стандартная доза гормона роста при лечении классического дефицита СТГ составляет 0,033 мг/ (кг/сут) подкожно, ежедневно в 20:00-22:00.

Лечение необходимо продолжать до закрытия зон роста или до достижения социально приемлемого роста.

При сочетании гипофизарного нанизма со множественным дефицитом гормонов аденогипофиза проводят соответствующую ЗГТ левотироксином натрия (L-тироксин•), глюкокортикоидами (гидрокортизон), половыми стероидами.

Практически неограниченные возможности создания рекомбинантного гормона роста человека расширили потенциальные показания к его применению как у детей, так и у взрослых, которые теперь не ограничиваются рамками только классического гипофизарного нанизма.

К настоящему времени есть данные об эффективном лечении гормоном роста детей с внутриутробной задержкой роста, семейной низкорослостью, синдромами Тернера, Рассела-Сильвера, Прадера-Вилли, анемией Фанкони, гликогенозами, с состоянием после облучения по поводу лейкемии и опухолей мозга, после трансплантации почки, с ХПН, скелетными дисплазиями.

Синдром Шерешевского-Тернера (дисгенезия гонад)

Частота встречаемости синдрома Шерешевского-Тернера составляет 1:2000- 1:5000 новорожденных девочек. Низкорослость служит наиболее общим клиническим проявлением синдрома и встречается у 100% девочек с кариотипом 45ХО. Низкорослость у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера ассоциирована с SHOX геном. Синдром Шерешевского-Тернера должен быть заподозрен в первую очередь у девочек с необъяснимым отставанием в росте. Учитывая наличие мозаичных форм синдрома Шерешевского-Тернера (45ХО/46ХХ, 45ХО/46Х, i (Xq), 46 Xi (Xq), 45ХО/46Х, rX и другие) с минимальным набором типичных клинических симптомов или даже их отсутствием, всем девочкам с задержкой роста (SDS роста ≤ 2 SDS) необходимо исследование кариотипа на первом этапе диагностического поиска.

Характер роста у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера представлен умеренной задержкой внутриутробного развития (средняя длина и масса тела новорожденных примерно на 1 SD ниже нормальных показателей и составляет в среднем 48,3 см и 2800 г соответственно) относительно нормальной скорости роста с рождения до 3 лет жизни, прогрессирующим снижением скорости роста с 3 до 14 лет и далее - низкой скоростью роста в течение нескольких лет, с отсроченным закрытием зон роста. Конечный рост при синдроме Шерешевского-Тернера составляет в среднем 142,0-146,8 см. Рост девочек с синдромом Шерешевского- Тернера должен быть представлен на специальных ростовых кривых.

Помимо задержки роста, клиническая симптоматика включает в себя лимфатический отек кистей и стоп в периоде новорожденности, короткую шею с крыловидными складками различной выраженности, низкий уровень роста волос на шее сзади, птоз век (чаще двусторонний), микрогнатию, эпикант, готическое нёбо, деформацию ушных раковин, бочкообразную грудную клетку с широко расставленными сосками, сколиоз, вальгусную девиацию локтевых суставов, деформацию Маделунга, укорочение и утолщение пальцев, типичную дерматоглифику, диспла-зию ногтей, множественные пигментные невусы. Провокационные тесты на стимуляцию гормона роста проводят только у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера, чья ростовая кривая отклоняется от кривой для данного синдрома. Большинство пациенток в детстве имеют нормальный ответ гормона роста на стимуляцию. Сниженные уровни гормона роста в период пубертата связаны, вероятно, с низким уровнем половых стероидов.

Из сопутствующей патологии при синдроме Шерешевского-Тернера часто встречаются врожденные пороки левых отделов сердца (коарктация аорты), врожденные пороки почек и мочевыводящей системы, НТГ, АИТ, средний отит. Также описаны АГ, алопеция, витилиго, патология ЖКТ (кровотечения вследствие сосудистых мальформаций (телеангиоэктазий), гемангиом, флебэктазий; болезнь Крона).

Половой инфантилизм - одна из наиболее общих черт у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера. Свыше 90% пациенток имеют дисгенезию гонад, проявляющуюся клинической симптоматикой первичного гипогонадизма и бесплодием. Гормональный профиль характеризуется выраженным повышением уровней гонадотропинов в сыворотке крови, особенно ФСГ. У 10-20% пациенток степень секреции эстрогенов достаточна для индукции спонтанного пубертата и у 2-5% - для спонтанного менархе и беременности без медицинского вмешательства. Это главным образом касается девочек с мозаичным вариантом карио-типа (45ХО/46ХХ) или структурными нарушениями хромосом, с отсутствием крыловидных складок на шее.

Синдром Нунан (Noonan Syndrome)

Клиническая симптоматика при синдроме Нунан сходна с таковой при синдроме Шерешевского-Тернера, однако эти две нозологии - различные заболевания. При синдроме Нунан не описана патология половых хромосом и очевидный путь наследования - аутосомно-доминантный. Приблизительно у 50% пациентов с синдромом Нунан выявляют гетерозиготные миссенс-мутации гена *protein-tyrosine pospatase, nonreceptor-type 11,* картированного на хромосоме 12q24 (Tartaglia M. и др., 2001). Поражаются дети обоего пола, что говорит о неправомочности такого названия синдрома Нунан, как «мужской Тернер». Как и при синдроме Шерешевского-Тернера, дети могут иметь крыловидные складки на шее, низкий уровень роста волос на шее сзади, птоз, кубитус вальгус, аномалию ушей.

https://t.me/medicina_free

Врожденная сердечная патология включает преимущественно вовлечение правых отделов сердца (клапаны легочного ствола), а не левых отделов сердца, как при синдроме Шерешевского-Тернера. Характерны микропенис и криптор-хизм, пубертат часто задержан или неполный. Задержку умственного развития наблюдают в 25-50% случаев.

Синдром Сильвера-Рассела (Silver-Russell Syndrome)

Для синдрома Сильвера-Рассела, впервые описанного Silver с соавт. (1953) и Russell с соавт. (1954), характерны внутриутробная задержка роста с после-

дующим постнатальным дефицитом роста и ряд типичных дисморфичных черт. Заболевание клинически и генетически гетерогенно. При синдроме Сильвера- Рассела описаны нарушения, вовлекающие хромосомы 7, 8, 15, 17 и 18, однако наиболее вероятные кандидаты - хромосомы 7 и 17. Изменения включают сбалансированные транслокации с точками разрыва в 17q23,3-q25, гомозиготную делецию гена ХГЧ на 17q24,1, материнскую юнипатентную дисомию для хромосомы 7 (Hitchins M.P. и др., 2001). Клиническая симптоматика включает низкую массу и длину тела при рождении, постнатальное отставание в росте. Треугольное лицо маленьких размеров, узкие губы с опущенными уголками («рыбий рот»), укорочение и искривление (клинодактилия) V пальца кистей и стоп, врожденная гемигипертрофия, ведущая к асимметрии туловища и конечностей и нарушению походки, преждевременный пубертат у ряда пациентов.

Внутриутробная задержка роста

Внутриутробная задержка роста *(intrauterine growth retardation)*, или *small for gestational age* («малые для гестационного возраста»), - клиническое состояние, характеризующееся недостаточным ростом плода. Дефиниция данной патологии подразумевает длину тела при рождении ниже 2 SD для гестационного возраста и пола и/или массу тела при рождении <2500 г при сроке беременности ≥37 нед.
Нарушенный внутриутробный рост обусловлен рядом фетальных и плацентарных факторов. Около одной трети случаев внутриутробной задержки роста вызываются генетическими изменениями, остальные 70% - следствие материнских и/ или плацентарных факторов.

Фетальные факторы включают генетические нарушения, врожденные маль-формации, метаболические нарушения, инфекции и многоплодную беременность. Хромосомные аберрации встречаются у 5-7% детей с внутриутробной задержкой роста, из них трисомия 21, трисомия 18 и синдром Тернера - наиболее частые. Недостаточность плаценты - одна из наиболее общих причин внутриутробной задержки роста. АГ, СД, системная красная волчанка, патология почек, коллагеновые сосудистые заболевания - наиболее выраженные факторы риска для развития внутриутробной задержки роста. К факторам риска относят также инфекции (вирусная, бактериальная, протозойная), курение и прием алкоголя во время беременности.

Внутриутробная задержка роста встречается у 2,5-10,0% новорожденных, из них у 8-20% отсутствует постнатальный скачок роста в первые 2 года жизни. Дети с внутриутробной задержкой роста имеют повышенный риск (около 30%) низкорослости во взрослом состоянии. Взрослые пациенты с внутриутробной задержкой роста имеют более высокий риск АГ, ИБС, инсультов, метаболического синдрома (инсулинорезистентность, СД 2-го типа, АГ, гиперлипидемия), чем в общей популяции.

В большинстве случаев низкорослые дети с внутриутробной задержкой роста имеют нормальную секрецию гормона роста. Предполагают, что низкорослость при внутриутробной задержке роста - результат сниженной чувствительности к гормону роста. Однако у части детей с внутриутробной задержкой роста снижена суточная секреция гормона роста и нарушен ее ритм, снижены уровни ИФР-1 и ИФР-связывающего белка-3.

Синдром Прадера-Вилли

Синдром Прадера-Вилли - редкое генетическое заболевание, частота его составляет около 1:16 000 новорожденных. Синдром Прадера-Вилли представ-

ляет наиболее частую причину выраженного синдромального ожирения у детей. Молекулярной основой синдрома Прадера-Вилли служит потеря генов короткого плеча отцовской хромосомы 15, как следствие: делеции генов, материнской юни-патентной дисомии, ошибок импритинга (Whittington J.E. и др., 2001).

В периоде новорожденности и раннего детства присутствуют мышечная гипотония, затруднение питания, низкий вес, у мальчиков - микропенис и крипторхизм. В возрасте 2-4 лет развивается ожирение вследствие повышенного аппетита и неконтролируемого приема пищи. Характерны задержка роста, маленькие размеры стоп и кистей, отставание в психомоторном развитии. Умеренная внутриутробная и пост-натальная задержка роста сопровождается отсутствием пубертатного скачка роста и низкорослостью во взрослом состоянии: рост мужчин составляет 152-162 см, рост женщин - 145-150 см. Характерны миндалевидные глаза, косоглазие, треугольный рот. Психиатрические и поведенческие проблемы включают навязчивые страхи, депрессию, психозы. У взрослых пациентов с синдромом Прадера-Вилли отмечается повышенная частота дыхательных расстройств во время сна. Во избежание фатальных случаев рекомендуется тщательно контролировать функцию дыхательной системы у всех новорожденных с синдромом Прадера-Вилли и подозревать его у всех новорожденных с мышечной гипотонией.

Основным доказанным нарушением на уровне гипоталамуса служит гонадотроп-ная недостаточность. Вместе с тем все больше данных указывает на то, что при синдроме Прадера-Вилли есть дефицит гормона роста вследствие гипоталамической дисрегуляции, приводящий не только к нарушенному росту, но и к ожирению и дефициту общей массы тела. Ответ гормона роста на стимуляцию инсулином, аргинином глутаматом, клонидином и L-Допа находится на нижней границе нормы или снижен. Аналогичным образом снижена 24-часовая интегрированная концентрация гормона роста и секреция гормона роста, индуцированная сном. Уровни ИФР-1 в крови как снижены, так и нормальные. Есть данные о более высоких уровнях грелина в крови у детей с синдромом Прадера-Вилли, чем у детей с ожирением без синдрома Прадера-Вилли (Butler M.G. и др., 2004).

Синдром Дауна (трисомия 21)

Синдром Дауна - одно из наиболее частых генетических заболеваний, ассоциированных с низкорослостью. В среднем длина тела новорожденного на 2-3 см, а масса тела на 500 г ниже, чем в нормальной популяции. Отставание в росте ребенка сохраняется в постнатальном периоде и сопровождается задержкой скелетного созревания. Пубертатный скачок слабый и также задержан во времени. Конечный рост составляет 135-170 см у мужчин и 127-158 см у женщин. Частота гипотиреоза у пациентов с синдромом Дауна выше, чем в популяции.

Патология костной системы

Врожденная патология костной системы - одна из распространенных причин низкорослости у детей.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Остеохондродисплазии представляют гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся патологией непосредственно хряща или кости или того и другого. В настоящее время описано более 100 остеохондродисплазий, классификация которых включает:

• патологию длинных трубчатых костей и позвоночника, проявляющуюся с рождения (танатоформная дисплазия, ахондроплазия, хондроэктодермаль-ная дисплазия, мезамиелические дисплазии) или в более позднем возрасте (гипохондроплазия, дисхондростеоз, метафизарные хондродисплазии);

• дефекты развития хряща и фиброзного компонента скелета (множественные хрящевые экзостозы, фиброзная дисплазия);

• дефекты толщины кортикального слоя диафизов и/или моделирование диа-физов (несовершенный остеогенез, ювенильный идиопатический остеопо-роз, диафизарная дисплазия).

Несмотря на значительный прогресс в выявлении молекулярной основы многих заболеваний, относящихся к группе остеохондродисплазий, клинические и рентгенологические данные остаются ключевыми в диагностике. В большинстве случаев клиническая симптоматика настолько очевидна, что диагноз может быть поставлен уже при рождении или даже пренатально, с помощью УЗИ. В диагностике важен семейный анамнез, хотя многие случаи представляют мутации *de novo*. Необходимо тщательное измерение пропорций тела, таких как рост сидя, коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент», размах рук, окружность головы. Наиболее частые формы остеохондродисплазий - ахондроплазия и гипохондроплазия.

Ахондроплазия

Ахондроплазия - аутосомно-доминантное заболевание, одна из наиболее частых форм остеохондродисплазий, ее частота составляет 1:26 000 новорожденных. Молекулярной основой ахондроплазии служит мутация в гене рецептора III фактора роста фибробластов (FGFR3), картированного на коротком плече хромосомы 4 (4p16,3) (Naski M.C. и др., 1996). У более 98% пациентов с ахондроплазией выявлена общая мутация в трансмембранном домене FGFR3.

Клиническая картина характерна уже при рождении: крупная голова с большой мозговой частью и резко увеличенными родничками, диспропорциональное телосложение за счет ризомелического укорочения конечностей, короткие широкие кисти и стопы. У детей первого года жизни отмечается разболтанность в коленных суставах. В дальнейшем характерна выраженная задержка роста за счет укорочения конечностей; крупная голова, нависающий лоб, седловидный нос, прогнатизм; укорочение и утолщение пальцев (кисть в виде трезубца), изодактилия; поясничный лордоз (размеры таза уменьшены, таз наклонен вперед); походка раскачивания при ходьбе. Половое развитие не нарушено. Интеллект сохранен. Конечный рост составляет у мужчин около 131 см, у женщин - около 124 см.

Характерный рентгенологический признак - сужение расстояния между корнями дужек поясничных позвонков в каудальном направлении. Отмечается также укорочение диафизов длинных трубчатых костей, укорочение и утолщение фаланг пальцев пястных костей, утолщение и чашеобразное расширение метафизов, деформация суставных поверхностей кистей, относительное удлинение малоберцовой кости. Крылья подвздошной кости укорочены и развернуты, крыши вертлужных впадин горизонтальны. Уменьшение размеров большого затылочного отверстия может вести к развитию гидроцефалии и компрессии спинного мозга в шейном отделе. Сужение спинномозгового канала может быть причиной компрессии спинного мозга, повреждения дисков и, соответственно, неврологической симптоматики в зрелом возрасте.

Гипохондроплазия

Гипохондроплазия - аутосомно-доминантное заболевание, высока частота спорадических случаев. Молекулярные основы гипохондроплазии составляют мутации FGFR3 гена, однако локализация мутаций иная, чем при ахондропла-зии, а именно в проксимальном домене тирозинкиназы (TK1) FGFR3-N540K

(Asn540Lys) и Ile538Val (Rousseau F. и др., 1995; Grigelioniene G. и др., 1997; Fofanova O. и др., 1998).

Гипохондроплазия характеризуется низким ростом, диспропорционально короткими конечностями ризомелического типа и поясничным лордозом. Характерные рентгенологические изменения: отсутствие увеличения расстояния между отростками позвонков в поясничном отделе позвоночника L_1-L_5 или уменьшение этого расстояния, уменьшение объема крыльев подвздошной кости, укорочение длинных трубчатых костей ризомелического типа, удлинение малоберцовой кости, неровность контуров метафизов трубчатых костей.

В большинстве случаев родители, страдающие гипохондроплазией, не подозревают о наличии у себя данной патологии. Задержка роста становится заметной у ребенка после 3-4-летнего возраста и постепенно прогрессирует по мере взросления. Диспропорциональность скелета нередко проявляется только в пубертатном возрасте. Пубертатный скачок роста либо отсутствует, либо выражен слабо. Пубертат не нарушен, интеллект сохранен. Конечный рост составляет 130-150 см.

Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез *(osteogenesis imperfecta)* относится к группе диа-физарных дисплазий. Характерно аутосомно-доминантное наследование с высокой пенетрантностью, значительна доля спорадических случаев. Молекулярной основой заболевания служат делеции, вставки или точковые мутации в генах, кодирующих синтез коллагеновых цепей типа I-pro-α (I) и pro-α^{2} (I), ведущие к нарушению синтеза коллагена.
Клиническая симптоматика включает частые переломы, серо-синие склеры и тугоухость. Зубы прорезываются поздно, характерен кариес. Основной рентгенологический признак - распространенный остеопороз всего скелета. Кортикальный слой истончен на всем протяжении костей. Поперечный размер диафизов костей уменьшен, кости истончены. Классификация согласно генетическим вариантам включает следующие типы:

• тип 1 (взрослый, умеренная тяжесть костных изменений), аутосомно-доминантный, переломы при рождении или в течение первого десятилетия жизни. Конечный рост ниже, чем у здоровых родственников. Характерны голубые склеры, сколиоз, слабость в суставах, ранняя тугоухость с нормальным (тип 1A) или нарушенным (тип 1B) дентиногенезом;

• тип 2 (перинатально-летальная форма), аутосомно-доминантный или рецессивный, характеризуется снижением минерализации скелета и компрессионными переломами *in utero;*

• тип 3 (подростковый), аутосомно-доминантный или рецессивный, характеризуется тяжелыми прогрессирующими деформациями длинных трубчатых костей вследствие частых переломов, кифосколиозом и низкорослостью. Также встречаются голубые склеры, исчезающие с возрастом, и нарушенный дентиногенез;

• тип 4, доминантно наследуемый, с широкой вариабельностью клинической симптоматики.

Патология гена SHOX

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Гомеобокс, содержащий ген низкорослости *(short stature homeobox-containing gene),* был изолирован в 1997 г. Ген низкорослости картирован в псевдоаутосом-ном регионе (PAR1) X (Xp22) и Y (Yp11.3) хромосом. Для нормального фенотипа необходимы две копии данного гена.

Патология гена низкорослости ассоциирована с низкорослостью у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера, Лери-Вейла, нанизмом Лангера, идиопа-тической низкорослостью (Stuppia L. и др., 2003; Binder G. и др., 2004). Изучение значительной по объему (около 1000 пациентов) популяции с идиопатической низкорослостью без явных скелетных аномалий предполагает наличие мутаций гена низкорослости с частотой 1:2000. Считается, что мутации гена низкорослости ответственны за 1/3 потерю роста (около 13 см) при синдроме Шерешевского- Тернера (Rappold G. и др., 2001).
Делеции и, реже, точковые мутации гена низкорослости объясняют мезамие-лическую низкорослость, наблюдаемую при синдроме Лери-Вейла (Leri-Weill), и ответственны за вальгусную деформацию и короткие пястные кости. Частота полной делеции гена низкорослости при дисхондростеозе Лери-Вейла составляет 60-80%, частота точковых мутаций гена - 19% (Zinn A., 2001).
Дисхондростеоз Лери-Вейла - доминантно наследуемая костная дисплазия, характеризующаяся деформацией Маделунга, мезомелией и низкорослостью. Генетической основой дисхондростеоза Лери-Вейла служит гаплонедостаточность гена низкорослости. Деформация Маделунга рентгенологически проявляется латеральным и дор-зальным искривлением укороченной лучевой кости, подвывихом лучезапястного сустава, треугольной формой лучевого эпифиза, преждевременным сращением эпифизов локтевой кости и защемлением костей запястья в патологически сформированном суставе между локтевой и лучевой костью.

Вторичная задержка роста

НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ

Причиной задержки роста может быть неадекватное питание ребенка, как в количестве, так и в качестве. Нарушенный рост при этих состояниях (например, при квашиоркоре) часто характеризуется повышенными концентрациями базального или стимулированного гормона роста при сниженных концентрациях ИФР-1. Таким образом, данные состояния можно рассматривать как форму нечувствительности к гормону роста.

Неадекватное питание может также осложнять многие хронические заболевания. Анорексия - типичная черта почечной недостаточности и воспалительных заболеваний кишечника, встречается при врожденных («синих») пороках сердца, застойной сердечной недостаточности, заболеваниях ЦНС и других состояниях. Недостаточное поступление пищи наблюдают при соблюдении разнообразных диет, в основном у девочек в период пубертата. Нервная анорексия является крайним вариантом такого добровольного ограничения пищи и при ее наличии до закрытия зон роста часто ведет к нарушенным процессам роста и задержке пубертата.

НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ

Заболевания кишечника, связанные с нарушенной абсорбцией белка, могут вызывать задержку роста у детей. Такие нозологии, как болезнь Крона и целиакия, необходимо учитывать в дифференциальной диагностике при необъяснимой низ-корослости у ребенка. При болезни Крона в патогенез низкорослости вовлечены не только мальабсорбция, но и хроническое воспаление, анорексия, неадекватное поступление минералов, применение глюкокортикоидов.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Врожденные («синие») пороки сердца и застойная сердечная недостаточность могут быть причинами низкорослости у ребенка. Поскольку сердечные пороки у детей, как правило, врожденные, многие новорожденные имеют сопутствующие

признаки дисморфии и внутриутробной задержки роста. Постнатальная задержка роста связана в основном с гипоксией и повышенной потребностью сердца в энергии. Хирургическое вмешательство часто восстанавливает нормальный процесс роста.

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК

Заболевания почек, сопровождающиеся нарушением функции, могут приводить к выраженной задержке роста. Как уремия, так и почечный тубулярный ацидоз могут проявляться низкорослостью до появления других клинических симптомов. Факторы, вовлеченные в патогенез низкорослости, включают потерю белка, неадекватное образование 1,25-дигидроксихолекальциферола, резистентность к инсулину, хроническую анемию, метаболический ацидоз. Уровни ИФР-1 и ИФР-2, как правило, находятся в пределах нормы, но повышение уровней ИФР-связывающих белков, особенно ИФР-связывающего белка-1, может приводить к подавлению эффектов ИФР. ХПН ассоциирована с рядом изменений в системе «гормон роста-ИФР-ИФР-связывающий белок», а именно с повышенным пульсирующим освобождением гормона роста. При ХПН биоактивность ИФР-1 снижена в результате повышенных уровней ИФР-связывающих белков-1, 2, 4, и 6.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Любое состояние, сопровождаемое хронической гипоксией, может приводить к задержке роста. Классическими примерами патологии легких, сочетанной с низ-корослостью, служат кистозный фиброз и бронхиальная астма, длительно леченная глюкокортикоидами.

ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ

Хронические анемии могут сопровождаться задержкой роста ребенка. Нарушенное поступление кислорода в ткани, повышенная нагрузка на сердечнососудистую систему, повышенные энергетические затраты на гемопоэз и нарушение питания рассматривают как основные факторы, вовлеченные в патогенез низ-корослости. При В-талассемии описаны нарушенный синтез ИФР-1, гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Фармакологические дозы глюкокортикоидов, назначаемые в течение многих лет, связаны с рядом отрицательных побочных эффектов. Эти эффекты включают катаболическое воздействие на белковый обмен, способствуя плохому заживлению ран, повышенной частоте инфекций и повышенной потере костной ткани. Развивается резистентность к инсулину, приводящая со временем к нарушенному углеводному обмену.

При хроническом назначении детям системных глюкокортикоидов побочные эффекты сопровождаются значительным подавлением линейного роста. Задержка роста - частое осложнение ювенильного ревматоидного артрита у детей. Причины задержки роста включают хронический воспалительный процесс, повреждения на уровне кости и суставов, а также нарушение питания. Осложнения активного юве-нильного ревматоидного артрита в плане метаболических нарушений и задержки роста

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

усугубляются терапией глюкокортикоидами. Глюкокортикоиды - функциональные антагонисты гормона роста, оказывают влияние как на высвобождение, так и на эффекты гормона роста на органы-мишени. Считается, что глюкокорти-коиды влияют не столько на уровень секреции гормона роста, сколько на профиль ночной секреции, подавляя и задерживая ночные пики секреции гормона роста.

РАХИТ

Недостаток витамина D в организме может быть важной причиной нарушенного роста скелета и в конечном итоге низкорослости. Часто гиповитаминоз D сочетается с другими причинами дефицита роста, такими как неадекватное питание, нарушение всасывания в кишечнике, патология печени и ХПН. При изолированном гиповитаминозе D (следствие пониженного поступления в организм витамина D и отсутствия адекватной инсоляции солнечными лучами) ребенок имеет типичную симптоматику рахита.

Х-сцепленный витамин D-резистентный (гипофосфатемический) рахит развивается вследствие сниженной реабсорбции фосфатов в канальцах почки. Клиническая симптоматика обычно представлена значительным искривлением ног и низкорослостью. Метаболические и скелетные нарушения не купируются приемом витамина D. Лечение включает прием фосфатов внутрь, но такая терапия часто приводит к нарушенной абсорбции кальция в кишечнике. Добавление витамина D к лечению фосфатами повышает абсорбцию кальция в кишечнике и предотвращает гипокальциемию.

ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗ

Задержка роста - частое клиническое проявление манифестации псевдогипо-паратиреоза. При классическом варианте заболевания присутствует сочетание низкорослости и характерных дисморфичных черт, гипокальциемии и гипер-фосфатемии, вторичной резистентности органов-мишеней к ПТГ. Дети с данным заболеванием, помимо низкорослости, имеют ожирение, округлое лицо, короткие пястные кости, подкожные кальцификаты и задержку умственного развития.

ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА

Врожденные нарушения обмена белков, углеводов и липидов (болезнь накопления гликогена, мукополисахаридозы, муколипидозы) часто сопровождаются низкорослостью. Многие врожденные метаболические нарушения ассоциированы со скелетной дисплазией.

ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ Гипотиреоз

Постнатальная задержка роста характерна для детей с врожденным гипотиреозом. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз способствует ранней диагностике и лечению врожденного гипотиреоза, что предотвращает нарушение процессов роста и развития ребенка.

У ребенка с низким ростом, чей анамнез и антропометрия предполагают дефицит гормона роста, выявление дефицита гормона роста/ИФР-1 требует проведения стимулирующих тестов и определения уровней ИФР-1/ИФР-связывающего белка-3, но после того как исключен гипотиреоз.

Задержка роста может быть симптомом манифестации хронического приобретенного гипотиреоза, причиной которого в большинстве случаев может быть АИТ. Изолированный вторичный и третичный гипотиреоз вследствие дефицита ТТГ и тиролиберина соответственно - крайне редкая причина приобретенного гипотиреоза. ЗГТ левотироксином натрия способствует быстрому скачку роста в начале лечения. Однако данное ускорение роста часто не приводит к полному восстановлению ростового потенциала в большинстве случаев вследствие быстрого прогрессирования скелетного созревания в первые 18 мес лечения.

Болезнь Иценко-Кушинга

Избыток глюкокортикоидов оказывает значительное влияние на процессы роста ребенка, независимо от этиологии гиперкортицизма. Считают, что глю-

кокортикоиды воздействуют непосредственно на уровне эпифиза, поскольку обычно секреция гормона роста сохранена и уровни ИФР и ИФР-связывающего белка не изменены. Важно отметить, что у детей манифестация болезни Иценко- Кушинга может проявляться исключительно снижением скорости роста, с отсутствием характерных клинических симптомов (ожирение, стрии, снижение мышечной массы, остеопороз).

Сахарный диабет

Задержку роста умеренной степени можно наблюдать у детей с плохо контролируемым СД. Выраженная низкорослость характерна для синдрома Мориака, симптомокомплекса, включающего СД, задержку роста и гепатомегалию вследствие избыточного накопления гликогена в печени. Факторы, вовлеченные в патогенез низкорослости, включают потерю белка, хронический ацидоз, повышенную продукцию глюкокортикоидов, хронический дефицит инсулина. Хронический дефицит инсулина приводит к повышенному уровню ИФР-связывающего белка-1, который, в свою очередь, подавляет эффекты ИФР. Следует отметить, однако, отсутствие жесткой корреляции между контролем гликемии и скелетным ростом. Так, при очевидно неудовлетворительном контроле гликемии многие дети имеют нормальный характер роста. Вероятно, данные пациенты способны поддерживать нормальное внутриклеточное питание тканей, несмотря на явную гиперинсулине-мию.

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЙ (ДЕПРИВАЦИОННЫЙ) НАНИЗМ

В основе причин низкорослости могут лежать неблагоприятные условия жизни ребенка, включая социальные условия и неблагополучные семьи (недостаточное питание, постоянные психоэмоциональные стрессы). Для данной категории детей характерно улучшение ростовых процессов при устранении факторов социальной депривации. Нейроэндокринные механизмы депривационного нанизма до конца не изучены. Секреция гормона роста на фоне гормона роста-стимулирующих тестов снижена, секреция АКТГ и ТТГ также может быть снижена. Лечение гормоном роста обычно неэффективно до тех пор, пока не будут исключены неблагоприятные условия жизни ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. - М., 1998. - С. 302.

2. Фофанова О.В., Волеводз Н.Н., Безлепкина О.Б. Проект национального консенсуса по диагностике и лечению соматотропной недостаточности у детей. Материалы конференции по детской эндокринологии. - М., 27-28 ноября 2003 г.

3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of Growth Hormone Deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2000. - Vol. 85 (11). - P. 3990-3993.

https://t.me/medicina_free

4. AAcE Medical Guidelines for Clinical Practice: For Growth Hormone Use in Adults and Children - 2003 // Update. Endocr Pract. - 2003. - Vol. 9. - P. 65-76.

5. Saggese G., Ranke M.B., Saenger P. et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human growth hormone / Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998 //

Horm. Res. - 1998. - Vol. 50. - P. 320-340.
6. Fidotti E. A history of growth hormone injections devices // J. Pediatr. Endocrinol.

Metab. - 2001. - Vol. 14. - P. 497-501.

АКРОМЕГАЛИЯ И ГИПОФИЗАРНЫЙ ГИГАНТИЗМ

Пронин В. С.

Хроническая гиперпродукция СТГ и ИФР клинически выражается гигантизмом или акромегалией в зависимости от того, когда (до или после завершения пубертата) она развивается.

Гипофизарный гигантизм - клинический синдром, характеризующийся ускоренным линейным ростом с пропорциональным увеличением костей скелета, мягких тканей и возникающий у детей и подростков с незавершенным физиологическим ростом (открытыми зонами роста). Патологическим считается рост, превышающий 97 перцентиль (выше 200 см у мужчин и 190 см у женщин).

Акромегалия - нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией СТГ у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, увеличением размеров мягких тканей и внутренних органов, а также сочетанными системными и обменными нарушениями.

КОД ПО МКБ-10

• E22.0. Акромегалия и гипофизарный гигантизм.

СКРИНИНГ

Обследуют высокорослых детей и подростков для исключения возможных эндокринных и генетических нарушений, а также взрослых лиц с укрупненными чертами лица, макрогнатией, прогрессирующим увеличением размеров кистей и стоп, сочетанием кардиореспираторных, обменных и множественных неопластических заболеваний.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно данным международных регистров, распространенность акромегалии по обращаемости колеблется от 40 до 125 пациентов на 1 млн жителей, тогда как результаты селективного скрининга увеличивают этот показатель до 480- 1034 больных/млн, свидетельствуя о более широком реальном присутствии данной патологии в популяции. Ежегодно регистрируется 3-4 новых случая на 1 млн жителей. Средний возраст пациентов при диагностике заболевания составляет 40-50 лет. Несмотря на небольшую распространенность заболевания, смертность при акромегалии (при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения) в 2-4 раза превышает таковую в общей популяции, что прямо коррелирует с продолжительностью повышения уровней СТГ и ИФР-I в крови. Среди причин смерти выделяют кардиоваскулярные нарушения (60%), респираторные осложнения (25%), онкологические заболевания (15%). Достижение и поддержание у больных нормальных концентраций СТГ и ИФР-I, коррекция имеющихся органных и обменных нарушений способствуют увеличению выживаемости.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Более чем в 95% случаев у больных акромегалией выявляется доброкачественная моноклональная аденома гипофиза, не окруженная гиперпластической тканью. Как правило, гормон роста-секретирующие аденомы отличаются медленным развитием и длительным скрытым периодом. В 25-45% случаев определяются смешанные аденомы гипофиза, продуцирующие, помимо гормона роста, пролак-тин, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, α-субъединицу. В редких случаях (менее 2%) причиной акромегалии является эктопическая опухоль, состоящая из нейроэндокринных клеток системы и имеющая эндокраниальное (опухоль глоточного и сфеноидаль-

ного синуса) или экстракраниальное (опухолевые процессы в легких, средостении, поджелудочной железе, гонадах, кишечнике) расположение. При этом опухолевые клетки продуцируют либо СТГ, либо соматолиберин. Описаны случаи ятрогенной акромегалии, вызванной многолетним злоупотреблением препаратами гормона роста. Примерно 1% СТГ-продуцирующих опухолей приходится на семейные формы и наследственно обусловленные эндокринные нарушения: синдром (МЭН-1), синдром Мак-Кьюн-Олбрайта, комплекс Карни, изолированную семейную акромегалию (табл. 14.10).

Таблица 14.10. Генетические синдромы, ассоциированные с развитием соматотропных гормонпродуцирующих опухолей гипофиза

Синдромы генетических нарушений	Клинические проявления
Синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН-1, синдром Вермера)	ПГПТ (97% пациентов), островково-клеточные опухоли (80%) и опухоли аденогипофиза (54%). Описаны карциноидные опухоли пищеварительного тракта, множественные лицевые ангиофибромы, кол-лагеномы, подкожный и висцеральный липоматоз, злокачественные меланомы, лейомиомы пищевода, легких, прямой кишки, матки
Синдром Мак-Кьюн-Олбрайта	Преждевременное половое развитие, костно-фиброзная дисплазия, локальная дермопатия (появление на коже пятен цвета кофе с молоком), опухоль гипофиза
Комплекс Карни	Смешанные (СТГ-пролактин-секретирующие) опухоли, миксома сердца, пятнистая кожная пигментация, узелковая дисплазия надпочечников, шванномы и т.д.
Изолированная семейная акромегалия	Регистрируется при выявлении в семье 2-х или более случаев акромегалии (гигантизма) при отсутствии признаков МЭН-1 или комплекса Карни. Отличается молодым возрастом дебюта заболевания, доминирующим проявлением у мужчин и быстрым ростом аденомы

Согласно классификации ВОЗ, выделяются различные патоморфологические варианты гормона роста-секретирующих опухолей, отличающиеся по встречаемости и клиническим проявлениям (табл. 14.11).

Таблица 14.11. Морфо-клиническая классификация соматотропином

Варианты морфологического строения	% встречаемости	Клинические проявления

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Соматотропиномы, состоящие из слабо гранулированных хромо-фобных клеток	20-30%	Возникают в молодом возрасте, отличаются высокой гормональной и пролиферативной активностью, склонностью к инвазии и резистентностью к проводимому лечению
Соматотропиномы, состоящие из густо гранулированных эозино-фильных клеток	20-30%	Отличаются доброкачественным течением. Манифестируют у лиц старше 50 лет
Смешанные опухоли (соматопро-лактиномы, маммосоматотропи-номы)	20-25%	Отличаются ускоренным и инвазивным ростом с развитием признаков интракраниальной компрессии
Опухоли из ацидофильных стволовых клеток	2-5%	Агрессивное течение, инвазивный рост. Возникают в юношеском возрасте. Проявляются гигантизмом
Плюригормональные аденомы I и II типа	2-5%	Характеризуются инфильтративным ростом и рецидивирующим течением
Атипичные аденомы, гипофизар-ные карциномы	1,5-3%	Отличаются высокой инвазивностью и быстрым ростом

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Акромегалия является тяжелым полиорганным заболеванием, негативно влияющим на качество и продолжительность жизни пациентов. Этому способствует формирование при акромегалии патологического комплекса прогрессирующих гормональных, метаболических и системных нарушений, каждое из которых является независимым фактором риска ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

Клиническая симптоматика акромегалии характеризуется, с одной стороны, признаками компрессионного воздействия опухолевой массы на окружающие ткани (головная боль, сужение полей зрения, гипопитуитаризм, гидроцефалия, гипоталамические расстройства и т.д.), тогда как, с другой - множественными проявлениями системных и обменных нарушений, вызванных продолжительной гиперпродукцией СТГ и ИФР-I.

Больные акромегалией предъявляют жалобы на изменение внешности, увеличение размеров кистей, стоп, головную боль, избыточную потливость, мышечную слабость, онемение пальцев рук и ног, нарушение прикуса, боли в суставах, ухудшение зрения.

При осмотре выявляется характерное укрупнение черт лица за счет увеличения надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти (прогнатизм), гипертрофии мягких тканей (носа, губ, ушей). Отмечается прогрессирующий рост окружности головы, утолщение пальцев («сигарообразные» пальцы), увеличение размеров кистей и стоп («ластообразные» кисти и стопы). Утолщение голосовых связок и расширение воздушных пазух приводит к появлению характерного низкого грубого голоса.

Кожа плотная, утолщенная, с глубокими складками, более выраженными на волосистой части головы. В области складок и в местах повышенного трения отмечаются зоны гиперпигментации. Нередко выявляют гипертрихоз, гирсутизм, жирную себорею, *acne vulgaris, acanthosis nigricans,* повышенную влажность кожных покровов (за счет избыточного образования сальных и потовых желез).

Патогномоничным является увеличение клеточной массы всех внутренних органов (спланхномегалия). По мере развития заболевания происходит поступательное замещение функционально-активной ткани на соединительную с развитием полиорганных склеротических изменений (кардиосклероз, пневмосклероз, цирроз печени, фиброз поджелудочной железы и др.). Первично возникающая гипертрофия мышечной ткани в последующем сменяется развитием проксимальной миопатии. Больных беспокоят слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Нередко выявляют деформацию позвоночника по типу патологического кифосколиоза с образованием остеофитов и появлением радикулярных болей. Акромегалическая остеоартропатия проявляется дегенеративными изменениями, нарушением подвижности и дестабилизацией суставов. Легочно-сердечная недостаточность развивается в результате нарушения кровоснабжения и склерозирования гипертрофированных внутренних органов. Характерно наличие эмфиземы легких и пневмосклероза. Вследствие разрастания челюстей и мягких тканей языка и надгортанника у больных нередко возникают обструктивные ночные апное, что в сочетании с прогрессирующей деформацией позвоночника и поражением дыхательной мускулатуры приводит к развитию хронической гипоксии и рестриктивных легочных заболеваний.

Возникновению акромегалической кардиомиопатии способствуют метаболические нарушения, микроангиопатия, гипоксия, а также АГ. У больных формируется концентрическая гипертрофия миокарда, которая в последующем сменяется дилатационной миокардиодистрофией с развитием прогрессирующей сердечной

недостаточности. Гипертрофия желудочков приводит к нарушению ритма и проводимости, а также клапанным нарушениям, которые сохраняются, несмотря на ремиссию заболевания. Поражение миокарда усугубляет присоединение атеросклероза коронарных артерий с развитием хронической ишемии. Развитие АГ у больных акромегалией обусловлено задержкой натрия и воды в организме, снижением продукции предсердного натрийуретического пептида, повышением сосудистого тонуса, а также наличием инсулинорезистентности. Часто возникают:

• диффузный (смешанный) эутиреоидный зоб (выявляется у 76% больных). Для заболевания характерно наличие многоузлового коллоидного в разной степени пролиферирующего зоба. Его патогенез обусловлен избытком СТГ и повышением почечного клиренса для йода;

• НТГ или манифестный СД, что связано с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в результате прямого липолитического действия гормона роста;

• патология фосфорно-кальциевого обмена, проявляющаяся гиперкальциу-рией (часто нефролитиаз) и повышением уровня неорганического фосфора в крови. Потеря кальция с мочой компенсируется ускорением его всасывания через ЖКТ благодаря повышению продукции ПТГ. Также следует помнить о сочетании акромегалии с ПГПТ при синдроме МЭН-1.

Масс-эффект. Интраселлярная компрессия, возникающая по мере увеличения объема опухолевой массы, приводит к формированию парциальной гипофизарной недостаточности с развитием вторичного гипогонадизма, гипотиреоза, гипокор-тицизма, а также несахарного диабета. Признаки гипопитуитаризма наблюдаются у 40% больных акромегалией.

Выход опухоли за пределы турецкого седла сопровождается широким спектром неврологических, сосудистых и функциональных отклонений, характер которых определяется направлением опухолевого роста.

Супраселлярный рост со сдавлением зрительных нервов (или их перекреста) проявляется развитием хиазмального синдрома, характеризующегося моно-или битемпоральной гемианопсией, прогрессирующим сужением полей зрения, отеком и атрофией дисков зрительных нервов. При окклюзии отверстий Монро развивается окклюзионно-гипертензионный синдром:

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

• параселлярное распространение аденомы с прорастанием в кавернозные синусы проявляется поражением III-VI пар черепно-мозговых нервов с развитием птоза, диплопии, дисфункции зрачков, офтальмоплегии, лицевой анальгезии, болезненности по ходу тройничного нерва, снижения слуха;

• инфраселлярное направление приводит к разрушению дна турецкого седла и прорастанию опухоли в пазуху клиновидной кости, решетчатые пазухи, что может сопровождаться чувством заложенности носа и ликвореей;

• прорастание аденомы в третий желудочек может вызывать окклюзионную гидроцефалию и несахарный диабет;

• опухолевая компрессия гипоталамуса и вышележащих отделов ЦНС с нарушением гемо- и ликвородинамики сопровождается появлением аносмии, диэнцефальной эпилепсии, лихорадки, изменений пищевого поведения, формулы сна и бодрствования;

• при поражении височных долей наблюдаются сложные парциальные припадки, при вовлечении лобных долей - характерные изменения интеллекта и личности, а при локализации опухоли в задней ямке - стволовые нарушения;
• повышение внутричерепного давления и/или компрессия диафрагмы турецкого седла растущей опухолью обуславливает развитие краниалгий, которые иногда носят упорный характер, доводя больного до исступления. Как правило, головная боль локализуется в лобной, височной, позадиглазничной областях, обычно тупая, не сопровождающаяся тошнотой, не зависящая от положения тела и не всегда снимающаяся аналгезирующими средствами.

Поражение периферической нервной системы обусловлено сдавлением нервных стволов гиперплазированными (и отечными) мягкими тканями и костными образованиями, что проявляется потерей тактильной и болевой чувствительности пальцев рук, развитием парестезий (в результате сдавления срединного нерва в карпальном канале, а также сегментарной демиелинизации периферических нервов). Распространенность карпального туннельного синдрома при акромегалии составляет 20-50%. При МРТ выявлено увеличение размера срединного нерва и повышение интенсивности сигнала, что обусловлено его отеком и повреждением миелиновых оболочек. В ряде случаев у больных с активной акромегалией наблюдается синдром беспокойных ног, приводящий к нарушению сна, дневной сонливости и снижению качества жизни.

Сочетанное пролиферативное и антиапоптотическое действие СТГ и ИФР-I при акромегалии проявляется наклонностью к раннему развитию в организме сочетанных доброкачественных или злокачественных пролиферативных процессов. Среди гастроинтестинальных нарушений при акромегалии следует упомянуть колоректальный рак, полипы и долихоколон. Полипы кишечника выявляются у 45% больных, которые в 24% случаев имеют аденоматозный характер, локализуясь в различных отделах ЖКТ. Независимыми маркерами, ассоциированными с развитием полипов у больных акромегалией, являются хроническое повышение уровня ИФР-I, возраст дебюта и длительность активной стадии. Миомы матки, диффузная или очаговая фиброзно-кистозная мастопатия выявляются при акромегалии в 59 и 58% случаев соответственно.
Распространенность рака простаты, молочных желез, кишечника, легких, щитовидной железы при акромегалии существенно выше, чем в популяции. При акромегалии описаны карциномы толстого кишечника, молочных желез, предстательной железы, бронхов, желудка, пищевода, поджелудочной железы, щитовидной железы, надпочечников, почек, яичников, желчного пузыря, матки. Сравнительное превышение числа предраковых и раковых проявлений у больных акромегалией по сравнению с популяционными значениями указывает на необходимость широкого диагностического исследования и динамического наблюдения.

Как показывает практика, характер клинического течения акромегалии зависит от возраста дебюта заболевания. Чем моложе возраст пациента, тем выше функциональная активность опухоли и тем агрессивнее осуществляется ее рост с выходом за пределы турецкого седла, развитием зрительных и неврологических нарушений. Напротив, если дебют заболевания возникает у лиц старше 50 лет, то опухолевый рост происходит гораздо медленнее и проявляется относительно невысокой гормональной активностью. В этом случае ведущим негативным фактором является большая продолжительность латентного периода, которая приводит к формированию полиорганной недостаточности, негативно влияющей на выживаемость пациентов. Эти особенности развития патологического процесса необходимо учитывать при выборе лечебной стратегии.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные признаки активной стадии акромегалии:

• базальная концентрация СТГ более 0,4 нг/мл;

• минимальная концентрация СТГ на фоне ОГТТ с 75 г декстрозы (глюкозы•) более 1 нг/мл (или >0,4 нг/мл при использовании высокочувствительного иммунометрического метода определения);

• содержание ИФР-I в крови выше половых и возрастных референсных значений.
Обычно содержание СТГ определяют утром, натощак, путем 3-кратного взятия порции крови с помощью катетера каждые 20 мин с последующим перемешиванием. Однократное определение базального уровня СТГ не представляет диагностической ценности, поскольку многие стрессовые и метаболические факторы, а также особенность ритмической секреции СТГ могут приводить к получению ложных результатов.

Увеличение содержания в крови ИФР-I с учетом половой и возрастной нормы является достоверным интегральным критерием, указывающим на наличие гиперсекреции СТГ и степень активности акромегалии. Чувствительность метода определения ИФР-I при диагностике акромегалии составляет 100%, специфичность - 97%. Повышение уровня ИФР-I в крови наблюдается во время беременности или экзогенного введения препарата СТГ. Ложное снижение регистрируется при плохо контролируемом СД, недостаточном питании, ХПН, заболеваниях печени, приеме эстрогенных препаратов.

Инструментальные исследования

Для выявления аденом гипофиза и определения особенностей их распространения показано проведение МРТ головного мозга и гипофиза. Обязательным является контрастное усиление с введением парамагнитных контрастирующих веществ (гадопентетовая кислота, гадодиамид), которые с разной скоростью накапливаются в здоровой и опухолево-измененной ткани. Рекомендованная напряженность магнитного поля магнитно-резонансного томографа более 1,5 Тл. Толщина среза в 2 мм является оптимальной для визуализации различных структур гипоталамо-гипофизарной области, позволяя обнаружить микроаденомы размером 2-3 мм.

Как правило, соматотропиномы локализуются в латеральных отделах аденоги-пофиза. Чаще всего аденомы выглядят гипоили гиперинтенсивными образованиями по отношению к ткани гипофиза на T1- или T2-взвешенных изображениях соответственно. У половины микроаденом и трети макроаденом описан феномен резкого снижения сигнала на T2-взвешенных изображениях, что обусловлено морфологическим различием соматотропином. Неоднородность сигнала от образования связана с наличием

https://t.me/medicina_free

кистозной дегенерации или геморрагии. Выделяют микроаденомы (с максимальным диаметром ≤10 мм), макроаденомы (диаметром 11-39 мм) и гигантские аденомы (диаметром ≥40 мм).
Для систематизации используется классификация J. Hardy, которая учитывает степень увеличения опухоли гипофиза согласно данным МРТ:

- 0 степень - интраселлярная микроаденома (≤10 мм в диаметре);
- 1 степень - интраселлярная микроаденома с локальным разрушением турецкого седла;
- 2 степень - интраселлярная макроаденома (>10 мм в диаметре), полностью заполняющая полость турецкого седла;
- 3 степень - макроаденома с локальной деструкцией дна турецкого седла и инвазией сфеноидального или кавернозного синусов;
- 4 степень - макроаденома с тотальным разрушением турецкого седла и локальной инвазией.

Для динамического наблюдения более удобным представляется вычисление объема опухолевой ткани по формуле **De Chiro & Nelson:**

$A \times B \times C \times \pi/6$,

где A - сагиттальный, B - фронтальный, C - аксиальный размеры гипофиза (в см). Микроили макроаденома гипофиза регистрируются при объеме опухоли ≤0,52 $см^3$ или >0,52 $см^3$.

Офтальмологическое исследование включает осмотр глазного дна и проведение периметрии, что позволяет выявить наличие хиазмального синдрома и патологию дисков зрительных нервов.

Дополнительное обследование. Важным является проведение суточного мониторирования АД и ЭКГ, сомнографии, эхокардиографии, УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости, малого таза, а также колоноскопии с целью своевременного выявления и коррекции осложнений.

Диагноз основан на изучении клинической картины заболевания, определении гормональной и пролиферативной активности СТГ-секретирующей аденомы гипофиза. При этом выделяют активную стадию акромегалии и стадию контроля, под которой понимается стойкая нормализация секреции СТГ, обусловленная хирургическим, фармакологическим, лучевым или комбинированным лечебным пособием (табл. 14.12).

Таблица 14.12. Консенсусные критерии активности акромегалии

Стадии	Критерии стадий	Рекомендуемое пособие
Активная стадия	Спорадический уровень СТГ >1 нг/мл Надир СТГ при ОГТТ ≥0,4 нг/мл Повышенное содержание ИФР-I Клиническая активность заболевания	Более активное лечение или смена терапии Мониторирование и активное лечение осложнений Ежегодный контроль МРТ
Стадия контроля акромегалии	Спорадический уровень СТГ <1 нг/мл Надир СТГ при ОГТТ <0,4 нг/мл Уровень ИФР-I соответствует возрастно-половой норме	Продолжение лечения, обсуждение возможности снижения дозы аналогов соматостатина Периодическое, но менее частое проведение МРТ (каждые 2-3 года)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Акромегалию следует дифференцировать от акромегалоидных состояний (пахи-дермопериостоза, болезни Педжета, синдрома Мари-Бамбергера), при которых наблюдают сходные внешние проявления при нормальной концентрации СТГ и ИФР-I в крови и при отсутствии опухоли гипофиза. Гигантизм дифференцируют от других форм ускоренного роста, наблюдаемых в перинатальном (синдромы Сотоса, Беквита-Видемана) и постнатальном периодах жизни: семейная (конституциональная) высокорослость, преждевременное половое развитие, первичный или вторичный гипогонадизм, синдромы Марфана и Пайла.

ЛЕЧЕНИЕ Цели

Ликвидация (или блокирование) источника избыточной продукции СТГ, снижение секреции СТГ и ИФР-I до безопасного уровня, максимально возможное устранение клинических симптомов и признаков заболевания, повышение качества жизни пациентов и профилактика рецидивов заболевания. Первоочередной задачей является скорейшее достижение клинико-биохимической ремиссии как предпосылки для нормализации имеющихся системных изменений и профилактики витальных осложнений.

Показания к госпитализации

- Больные с активной стадией акромегалии для проведения системного обследования и выработки адекватной лечебной стратегии.
- Пациенты, прошедшие или находящиеся на лечении с целью оценки его эффективности и динамического обследования.
- Больные с тяжелой формой акромегалии для лечения соматических осложнений.

Методы лечения

Существуют три метода лечения акромегалии (хирургический, медикаментозный и лучевой), приоритетность использования которых зависит от конкретной клинической ситуации. Факторами, определяющими выбор лечебного пособия, являются размер и характер роста аденомы, состояние зрительных функций, уровни СТГ и ИФР-I, возраст больного, степень тяжести осложнений.

Хирургическое лечение

Основным методом лечения акромегалии является оперативное удаление опухоли гипофиза, позволяющее добиться скорой ремиссии заболевания. Средством выбора при удалении интраселлярных микроаденом и неинвазивных макроаденом является селективная аденомэктомия трансназальным транссфеноидальным доступом. При оперативном удалении микроаденомы полная биохимическая ремиссия (с нормализацией уровня ИФР-I в крови) наблюдается в 75-80% случаев, тогда как радикальное удаление неинвазивной макроаденомы достигается лишь у 40-60% пациентов. Сам факт наличия опухоли больших размеров указывает на техническую сложность достижения клинико-биохимической ремиссии. В 43% случаев сохраняется продолженный рост и в 2-3% случаев - рецидивирующее течение. При инвазивных макроаденомах рекомендуется проведение резекции (не

https://t.me/medicina_free

менее 75% от всего опухолевого объема) с последующим назначением лекарственной терапии. К прогностическим факторам неэффективного хирургического пособия относятся: значительные размеры опухоли, ее распространенность в кавернозные синусы и содержание гормона роста более 50 нг/мл.

По данным проведенного мета-анализа, послеоперационная биохимическая ремиссия акромегалии наблюдается при микроаденоме в 75% случаев, при макроаденоме: интраселлярной - в 74%; параселлярной (или в сторону сфеноидаль-ного синуса) - в 42%; с супраселлярным ростом (без зрительных нарушений) - в 45%; с супраселлярным ростом и нарушением зрительных функций - в 33%; при гигантской аденоме - в 10% случаев.

Медикаментозное лечение

Показаниями для назначения медикаментозной терапии являются:

• первичная терапия при бесперспективности или наличии противопоказаний к хирургическому лечению;

• вторичная терапия при нерадикальной аденомэктомии;
• необходимость предоперационной подготовки для улучшения соматического статуса и снижения риска внутри- и послеоперационных осложнений;

• обеспечение полного (или частичного) контроля на период после проведенной лучевой терапии и до проявления максимального терапевтического эффекта.

В настоящее время активно используются 3 группы ЛС: аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид), агонисты дофамина (бромокриптин, каберголин) и ингибиторы рецепторов СТГ (пегвисомант[р]). Все эти соединения имеют свои терапевтические ниши и используются в качестве моно- (или комбинированной) терапии.

Аналоги соматостатина. В отличие от нативного соматостатина, аналоги соматостатина избирательно связываются со 2-м и 5-м подтипами соматостатиновых рецепторов, контролирующими секрецию гормона роста. Причем их аффинитет ко 2-му лиганду в 10 раз выше, чем к 5-му подтипу соматостатиновых рецепторов. Клетки СТГ-секретирующих аденом гипофиза также преимущественно экспрес-сируют 2-й и 5-й подтипы соматостатиновых рецепторов, аффинность к которым может отличаться в различных морфологических типах опухолей. Аналоги сома-тостатина обладают выраженным антисекреторным и антипролиферативным дей-

ствием, способствуя у чувствительных к препарату больных скорому достижению клинико-биохимической ремиссии и уменьшению объема опухолевой ткани.

К настоящему времени в России зарегистрированы следующие препараты из группы аналогов соматостатина:

• октреотид-содержащие:

◊ препараты короткого действия для п/к введения - Сандостатин• (Новартис Фарма, Швейцария), Октреотид• (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия) ампулы по 50 и 100 мкг, Октреотид ФСинтез• (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) ампулы по 50, 100, 300 мкг;

◊ препараты продленного действия для в/м введения - Сандостатин ЛАР• (Новартис Фарма, Швейцария), Октреотид-депо• (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия), Октреотид-лонг ФС• (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) в дозировках 10, 20 и 30 мг /28 дней, в/м;
• ланреотид-содержащие препараты:

◊ соматулин аутожель• (Ipsen Biotech, Франция) 120 мг/4-8 нед, п/к.

Октреотид короткого действия вводится 3 раза в сутки, п/к. В суточной дозе 200-300 мкг октреотид снижает секрецию гормона роста на 50% и более у 85% больных акромегалией. У большинства пациентов препарат заметно уменьшает выраженность таких симптомов, как головная боль, отечность кожи и мягких тканей, гипергидроз, боль в суставах и парестезии.

Пролонгированное действие октреотид-содержащих препаратов [октреотид (Сандостатин ЛАР•), Октреотид-депо•, Октреотид-лонг ФС•] достигается путем включения активного вещества (октреотида) в микросферы (лиофилизирован-ные гранулы), состоящие из особого поли-DL-лактид-когликолид-глюкозного полимера, обеспечивающего постепенное высвобождение препарата из внутримышечного депо. В последующем введенные микросферы подвергаются биодеградации путем гидролиза. Октреотид длительного высвобождения назначают в/м в начальной дозе 20 мг/28 дней. При необходимости дозу увеличивают до 30 мг или уменьшают до 10 мг с прежней частотой введения.

Ланреотид (соматулин аутожель•) 120 мг представляет собой перенасыщенный водный раствор ланреотида и молекул воды с образованием геля. К достоинствам препарата относятся: отсутствие фармакологического носителя, бо́льшая длительность действия (до 56 дней) за счет медленной диффузии кристаллов из п/к депо, равномерность фармакокинетического профиля с отсутствием первоначальных пиков гиперконцентрации, наличие готовой лекарственной формы, малый объем вводимого вещества и подкожный способ введения.

Использование аналогов соматостатина в качестве первичной или вторичной медикаментозной терапии способствует нормализации содержания ИФР-I у 67-75% больных, а также статистически значимому уменьшению размеров аденомы гипофиза примерно у 75% больных после годичного курса лечения. Проведенные сравнительные исследования отмечают сходную терапевтическую эффективность данных лекарственных форм при большей продолжительности эффективного действия ланреотида (соматулин аутожель•).
К сожалению, примерно у 30-40% больных акромегалией выявляется первичная резистентность опухолевых клеток к аналогам соматостатина, поэтому для прогнозирования эффективности длительной терапии предварительно рекомендуется провести пробу с октреотидом короткого действия (100 мкг×3 раза в день, п/к в течение 3 дней). Снижение уровня ИФР-I на фоне пробы более 60% от исходного уровня указывает на хороший прогноз длительной медикаментозной терапии. Снижение ИФР-I менее 30% от исходного требует использования иных лечебных схем.

Среди перспективных направлений медикаментозной терапии следует упомянуть внедрение в клиническую практику пасиреотида - аналога соматостатина,

обладающего более широким воздействием на соматостатиновые рецепторы, а также создание химерных соединений, способных к комплексному воздействию на соматостатиновые и дофаминовые ($Д_2$) рецепторы (допастатин[р]).

Пасиреотид (сигнифор•) связывается с 1, 2, 3 и 5 подтипами соматостатино-вых рецепторов, демонстрируя меньший аффинитет с 2-м подтипом по сравнению с октреотидом и ланреотидом, но большую аффинность с 1, 3 и 5 подтипами сома-тостатиновых рецепторов. Благодаря этому пасиреотид оказывает значимое антисекреторное и антипролиферативное воздействие у

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

октреотид-резистентных больных. Отмечено, что использование пасиреотида ЛАР[р] в дозе 40-60 мг/28 дней в течение года способствовало достижению биохимического контроля у 21% больных из группы ранее плохо компенсированных пациентов при приеме максимальных доз октреотида (сандостатина ЛАР[•]) (30 мг/28 дней). Несмотря на удовлетворительную переносимость, следует отметить, что у 65% больных, получавших пасиреотид ЛАР[р], наблюдалось нарушение углеводного обмена по сравнению с 18,4% пациентов, получавших октреотид ЛАР[р], что снижает перспективы его широкого использования за пределами резистентной группы.
В настоящее время проходят клинические испытания новые аналоги сомато-статина: **допастатин**[р] (лекарственное вещество, одновременно влияющее на 2-й подтип соматостатиновых рецепторов и $Д_2$-рецепторы), **соматоприм**[р] (соединение связывается с 2, 4 и 5 подтипами соматостатиновых рецепторов) и **октрео-лин**[р] (оральная форма аналогов соматостатина).

Из группы **агонистов дофамина** наиболее эффективным является каберго-лин, оказывающий селективное влияние на $Д_2$-рецепторы аденоматозных клеток, при назначении которого в дозе от 1 до 3,5 мг в неделю у 60-70% больных со смешанными аденомами (соматопролактиномами, маммосоматотропиномами) наблюдается достоверное снижение уровня ИФР-I, а в 30-50% случаев - его полная нормализация. Уменьшение размеров аденомы гипофиза отмечалось в 55% случаев. Кроме того, данный препарат используется в комбинированной фармакотерапии как дополнительное средство в случае частичной резистентности к аналогам соматостатина.

Блокатор рецепторов гормона роста. С 2000 г. линейка ЛС была дополнена новым препаратом **- пегвисомантом[р] (сомавертом[р]),** который является ген-ноинженерным аналогом эндогенного гормона роста с 9 мутациями. Благодаря произведенным аминокислотным заменам пегвисомант[р] путем конкурентного ингибирования блокирует биологическое действие нативного СТГ в периферических тканях и органах, способствуя терапевтическому снижению уровня ИФР-I в сыворотке крови и профилактике осложнений. В результате проведенных клинических исследований (ACROSTADY и GPOS) было отмечено, что использование пегвисоманта[р] в течение 12 мес обеспечивало нормализацию уровня ИФР-I у 97% больных и регресс многих клинических симптомов. Отмечены положительные результаты совместного использования аналогов соматостатина (или каберголи-на) и пегвисоманта[р], позволяющие повысить чувствительность к аналогам сома-тостатина и уменьшить терапевтическую дозу обоих препаратов. Начальная доза препарата составляет 10 мг/сут, п/к, максимальная суточная доза - 30 мг/сут. В настоящее время разработана пролонгированная форма препарата с частотой введения 80 мг в/м 1 раз в неделю.
При агрессивных и рецидивирующих вариантах опухолевого развития (при неэффективности хирургического или фармакологического контроля) используются цитостатики (темозоломид, эверолимус, препараты интерферона).

Лучевая терапия

Согласно международным рекомендациям, в связи с отсроченным эффектом наступления ремиссии и высоким риском развития осложнений лучевую терапию

используют только при неэффективности оперативного и/или медикаментозного лечения. При проведении стереотаксической радиохирургии (гамма-нож, кибер-нож) нормализация уровня ИФР-I наблюдается через 3, 5 и 10 лет у 45, 58 и 86% больных соответственно. Нередко резистентным больным назначают повторные курсы облучения, что существенно повышает риск побочных нарушений. Среди осложнений - гипофизарная недостаточность, лучевые некрозы, зрительные нарушения, вторичные опухоли, снижение когнитивных функций, а также риск цереброваскулярной смертности.

Дальнейшее ведение (табл. 14.13)

Таблица 14.13. Рекомендации по мониторированию больных акромегалией

МРТ гипофиза	Ежегодно, при биохимической ремиссии каждые 2 года
Эхокардиография	Ежегодно
Сомнография	Ежегодно
УЗИ периферических артерий и вен	Ежегодно, особенно при гигантизме
Контроль уровней СТГ, ИФР-1	Каждые 3-6 мес
Определение пролактина, тестостерона, секс-связывающего глобулина, PSA (мужчины)	Ежегодно, при необходимости определения свободного тестостерона
Определение ЛГ, ФСГ, пролактина, 17ß-эстрадиола (женщины)	Ежегодно (или при планировании беременности)
УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости, малого таза	Ежегодно
Денситометрия	Каждые 2 года (при наличии у пациента остео-пении или остеопороза)
Колоноскопия	Каждые 5 лет, при сохраняющейся активности акромегалии или наличии изменений - ежегодно
Опрос качества жизни ACROQOL	Ежегодно

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rosario P.W. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population // Pituitary. - 2011. - Vol. 14 (3). - P. 217-221.

2. Schneider H.J. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2008. - Vol. 69 (3). - P. 432-435.

3. Dekkers O.M., Biermasz N.R., Pereira A.M. et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 93. - P. 61-67.

4. Holdaway I.M., Bolland M.J., Gamble G.D. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly // Eur. J. Endocrinol. - 2008. - Vol. 159. - P. 89-95.

5. Obary A., Sano T., Ohyama K. et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form // Endocr. Pathol. - 2008. - Vol. 19, N 2. - P. 82-91.

6. Saeger W., Ludecke D.K., Buchfelder M. et al. Pathogistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry // Eur. J

Endocrinol. - 2007. - Vol. 156. - P. 203-216.

https://t.me/medicina_free

7. Petersenn S., Buchfelder M., Gerbert B. et al. Age and sex as predictors of biochemical activity in acromegaly: analysis of 1485 patients from the German Acromegaly Register // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2009. - Vol. 71. - N 3. - P. 400-405.

8. Bhansali A., Upreti V., Dutta P. et al. Adolescent acromegaly: clinical parameters and treatment outcome // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. - 2010. - Vol. 23. - N 10. -

P. 1047-1054.

9. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al. Guidelines for acromegaly management: an

update // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2009. - Vol. 94. - P. 1509-1517.

10. Sala E., Ferrante E., Locatelli M. et al. Diagnostic features and outcome of surgical therapy of acromegalic patients: experience of the last three decades // Hormones (Athens). -

2014. - Vol. 13 (1). - P. 95-103.

11. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н. Эндоскопическая хирургия аденом гипофиза: Практическое руководство для врачей / под ред. И.И. Дедова. - М., 2011.

12. Katznelson L., Atkinson J.L.D., Cook D.M. et al. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly // Endocrine Practice. - 2011. - Vol. 17 (4). - P. 1-44.

13. Casarini A.P., Jallad R.S., Pinto E.M. et al. Acromegaly: correlation between expression of somatostatin receptor subtypes and response to octreotidelar treatment // Pituitary. - 2009. - Vol. 12 (4). - P. 297-303.

14. Cuevas-Ramos D., Feseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas // J.Mol. Endocrinol. - 2014. - Vol. 52 (3). - P. R223-R240.

15. Plöckinger U., Albrecht S., Mawrin C. et al. Selective Loss of Somatostatin Receptor 2 in Octreotide-Resistant Growth Hormone-Secreting Adenomas // J. Clin. Endocrinol.

Metab. - 2008. - Vol. 93 (4). - P. 1203-1210.

16. Пронин В.С., Потешкин Ю.Е., Гитель Е.П. Современная стратегия диагностики и лечения соматотропином. - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. - 191 с.

17. Gadelha M., Bronstein M.D., Brue T. et al. Pasireotide LAR demonstrates superior efficacy versus octreotide LAR or lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly: results from a phase III, multicentre, randomized study (PAOLA) 16th European Congress of Endocrinology (ECE) 2014 3-7 May, Wroslaw, Poland // Endocrine Abstract. -

2014. - Vol. 35. - P. 907.

18. Breitschaft A., Hu K., Hermosilo Resendiz K. et al. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study // Diabetes Res. Clin.

Pract. - 2014. - Vol. 103 (3). - P. 458-465.

19. Vilar L., Czepielewsk M.A., Naves L.A. et al. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy // Endocr.

Pract. - 2007. - Vol. 13 (4). - P. 396-402.

20. Marazuela M., Ramos-Levi A., Sampedro-Nunez M., Bernabeu I. Cabergoline treatment in acromegaly // Endocrine. - 2014.

21. van der Lely A.J., Biller B.M., Brue T. et al. Long-term safety of pegvisomant in patiens with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY // J. Clin.

Endocrinol. Metab. - 2012. - Vol. 97. - P. 1589-1597.

22. Losa M., Piani C., Mortini P. Medical treatment of aggressive pituitary tumors: temozolomide 2nd Workshop Aggressive pituitary tumors. - Munich, Germany, December 1-3, 2011. - P. 32.

23. Del Porto L.A., Liubinas S.V., Kaye A.H. Treatment of persistent and recurrent acromegaly // J. Clin. Neurosci. - 2011. - Vol. 18 (2). - P. 181-190.

24. Carrasco C.A., Gadellaq M., Manavela M. et al. Aggressive tumors and difficult choices in acromegaly // Pituitary. - 2014. - Vol. 17 (Suppl. 1). - P. 24-29.

25. Barkan A.L. Radiotherapy in acromegaly: the argument against // Clin. Endocrinol. -

2003. - Vol. 58. - P. 132-135.

26. Melmed S., Bonert V., Freseriu M., Kleinberg D.L. Acromegaly: Assessing the Disorder and Navigating Therapeutic Options for Treatment // Endocrine Practice. - 2014. - Vol. 20

(suppl. 1).

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА

Иловайская И.А.

СИНОНИМЫ

Болезнь Кушинга, АКТГ-зависимый гиперкортицизм, болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения, гиперкортицизм центрального происхождения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Болезнь Иценко-Кушинга - тяжелое заболевание, сопровождающееся появлением множества специфических симптомов и развивающееся вследствие повышенной продукции гормонов коры надпочечников, что обусловлено избыточной секрецией АКТГ клетками гиперплазированной или опухолевой ткани гипофиза.

https://t.me/medicina_free

КОД ПО МКБ-10

• Е 24.0 Болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность АКТГ-зависимого гиперкортицизма составляет 4-5 случаев на 1 млн человек, ежегодно выявляют 1-2 новых случая на 1 млн. Чаще данное заболевание поражает женщин в возрасте 25-40 лет, однако может встречаться и в других возрастных группах. Соотношение заболеваемости женщин и мужчин - от 3:1 до 8:1.

ПРОФИЛАКТИКА

Методы профилактики не разработаны.

СКРИНИНГ

Методы скрининга не разработаны.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют:

• болезнь Иценко-Кушинга, обусловленную опухолью гипофиза;
• болезнь Иценко-Кушинга, развивающуюся в результате гиперплазии гипофиза.

ЭТИОЛОГИЯ

Наиболее часто (в 80-85% случаев) причиной гиперкортицизма центрального происхождения служит АКТГ-продуцирующая опухоль гипофиза (кортикотро-пинома). В подавляющем большинстве случаев такие опухоли носят доброкачественный характер, описано всего 20 случаев АКТГ-секретирующих карцином гипофиза. Соотношение частот, с которыми диагностируют микро- и макроаденомы, составляет 4:1. В некоторых случаях размеры кортикотропиномы могут быть <2 мм, когда опухоль не визуализируется при МРТ, однако ее наличие подтверждают при гистологическом послеоперационном исследовании.

В 10-15% случаев у больных с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом опухоль не обнаруживают, а по данным гистологического исследования удаленной ткани гипофиза выявляют гиперплазию кортикотрофов.

ПАТОГЕНЕЗ

Существуют «гипофизарная» и «гипоталамическая» теории развития болезни Иценко-Кушинга. В первом случае предполагают, что причиной заболевания служит мутация кортикотрофов, которая приводит к образованию

АКТГ-синтезирующей опухоли гипофиза, функционирующей независимо от гипо-таламических воздействий. Эту теорию подтверждает наличие у большинства больных кортикотропиномы, моноклональное строение опухоли и снижение концентрации кортиколиберина. Во втором случае предполагают, что к гиперсекреции кортиколиберина, обуславливающей гиперстимуляцию кортикотрофов и гиперплазию гипофиза (или формирование вторичной опухоли), приводят гипоталамические нарушения. Не исключено, что оба этих механизма вовлечены в патогенез болезни Иценко-Кушинга.

При болезни Иценко-Кушинга нарушен нормальный циркадный ритм секреции АКТГ. Частота эпизодов (пиков) секреции АКТГ сохранена, однако повышены их амплитуда и длительность. Отсутствует четкая синхронизация секреторной динамической активности АКТГ и кортизола, что, вероятно, подтверждает тот факт, что секреция АКТГ не контролируется гипоталамусом и не подавляется высокими концентрациями периферических глюкокортикоидов по принципу отрицательной обратной связи. Высокие концентрации АКТГ (изолированно или вместе с другими ростовыми факторами) воздействуют на клетки коры надпочечников, вызывая их гиперплазию и гиперсекрецию глюкокортикоидов. Вследствие этого утрачивается и нормальный ритм секреции глюкокортикоидов. Так как активность ферментов, вовлеченных в процесс биосинтеза кортизола, повышается равномерно, увеличиваются концентрация и экскреция не только кортизола, но и всех его предшественников. Секреция АКТГ обычно усиливается в большей степени по сравнению с кортизолом: если продукция АКТГ при болезни Иценко-Кушинга увеличивается в 18-20 раз, то продукция кортизола - всего в 7-10 раз. Возможно, надпочечники частично резистентны к повышенному содержанию АКТГ. Содержание АКТГ и кортизола в плазме крови в утренние часы может быть в пределах физиологической нормы, однако концентрация этих гормонов вечером всегда повышена. Вследствие избыточной продукции корти-зола повышается суммарная суточная экскреция свободного кортизола с мочой. Хроническая гиперкортизолемия подавляет секрецию кортиколиберина гипоталамусом и ингибирует продукцию АКТГ нормальными кортикотрофами, что приводит к их атрофии.

При развитии макроаденом чаще, чем при микроаденомах, выявляют повышение концентрации АКТГ (83 и 45% случаев соответственно), при этом высокие концентрации более устойчивы к подавлению большими дозами дексаметазона.

Эффекты больших доз кортизола на организм описаны в разделе «Синдром гиперкортицизма».

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

• См. «Синдром гиперкортицизма».

ДИАГНОСТИКА

Установить диагноз гиперкортицизма достаточно трудно, так как многие симптомы (например, увеличение массы тела, повышение АД, общая слабость) неспецифичны и встречаются при многих заболеваниях. Тем не менее тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование помогают заподозрить гиперкорти-цизм и предположить его этиологию.

Анамнез и физикальное обследование

См. «Синдром гиперкортицизма».

Лабораторные исследования

См. «Синдром гиперкортицизма».

Инструментальные исследования

Для топической диагностики используют:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• МРТ головного мозга;

• УЗИ надпочечников;

• КТ или МРТ надпочечников.

Для уточнения состояния органов и систем применяют:

• ЭКГ;

• рентгенографию органов грудной клетки и средостения;

• рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника;

• денситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренных костей;

• фиброэзофагогастродуоденоскопию;

• УЗИ органов брюшной полости и почек;

• УЗИ органов малого таза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Описание методов дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых и АКТГ-независимых форм гиперкортицизма дано в разделе «Синдром гиперкортициз-ма».

Если подтверждено наличие АКТГ-зависимого гиперкортицизма, необходимо уточнить источник гиперсекреции АКТГ (АКТГ-секретирующая опухоль гипофиза или эктопическая продукция АКТГ внегипофизарной опухолью).

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

С целью оптимального выбора тактики лечения необходимы консультации:

• нейрохирурга;

• радиолога.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Болезнь Иценко-Кушинга средней степени тяжести. Микроаденома гипофиза (кортикотропинома). Симптоматическая АГ. Вторичный остеопороз. Аменорея II.

ЛЕЧЕНИЕ Цели лечения

• Устранить причину заболевания (например, удалить АКТГ-секретирующую опухоль гипофиза).

• Нормализовать содержание АКТГ и кортизола в крови.

• Добиться регрессии клинических симптомов заболевания.

• Устранить необходимость постоянного приема симптоматической медикаментозной терапии.

• Ликвидировать гипофизарную недостаточность (если есть).

Показания к госпитализации

• Проведение диагностических мероприятий (например, ночной забор крови для исследования содержания кортизола в плазме, проведение катетеризации кавернозных синусов и др.), которые не могут быть выполнены амбулаторно.

• Диагностика и лечение проявлений и осложнений гиперкортицизма.

Хирургическое лечение

Методом выбора лечения АКТГ-продуцирующих опухолей гипофиза считают селективную аденомэктомию, выполненную высококвалифицированным нейрохирургом.

После нейрохирургического лечения ремиссию заболевания наблюдают в 66-89% случаев, наилучшие результаты наблюдают в специализированных центрах, где специалисты имеют достаточный опыт выполнения подобных операций у данного контингента больных. Оперативное лечение обычно проводят при помощи современных эндоскопических и (или) нейронавигационных нейрохирургических методик трансназальным (транссфеноидальным) доступом.

Основными предикторами успешного исхода оперативного лечения выступают:

• 1) размеры опухоли гипофиза менее 10 мм;

• 2) хорошая визуализация опухоли гипофиза на МРТ;

• 3) высокая квалификация нейрохирурга.

Основными критериями успешно выполненного оперативного лечения служат:

• низкие (неопределяемые) концентрации АКТГ в первые дни после операции;

• клинические проявления НН в раннем послеоперационном периоде, требующие назначения глюкокортикоидов.

Для компенсации НН, возникшей после оперативного лечения, используют препараты гидрокортизона. Принципы лечения такие же, как при вторичной НН. Дозу подбирают индивидуально на основании клинических симптомов. Необходимость приема глюкокортикоидов сохраняется в течение нескольких месяцев после операции.

Снижение концентрации АКТГ и улучшение самочувствия пациента без проявлений НН в раннем послеоперационном периоде в большинстве случев свидетельствуют о недостаточной радикальности проведенного оперативного лечения и о необходимости дальнейшего лечения пациента.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Даже после радикально выполненной операции рецидив заболевания в течение последующих нескольких лет обычно наблюдают примерно у 10% больных.

Лучевое лечение

В качестве второй линии терапии (иногда - как первую линию лечения) у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга можно проводить облучение гипофизарной области. Данный вид лечения используют в первую очередь у пациентов:

• в возрасте до 20 лет;

• отказавшихся от нейрохирургического лечения;

• имеющих противопоказания для нейрохирургического лечения;

• с доказанной болезнью Иценко-Кушинга, но без четких признаков опухоли гипофиза при проведении МРТ головного мозга.

Наиболее успешно радиохирургическое лечение. В отечественной практике при лечении болезни Иценко-Кушинга облучением пучком протонов ремиссию заболевания отмечают у 88-92% пациентов в возрасте до 20 лет и у 75-85% пациентов среднего возраста. У пациентов в возрасте 40-45 лет эффективность облучения несколько ниже.

После облучения улучшение гормонального статуса и состояния больного отмечают уже через 2-3 мес, ремиссия заболевания наступает через 6-12 мес. В период после облучения и до формирования стойкой ремиссии заболевания возможно применение ингибиторов стероидогенеза для оптимального контроля над продукцией кортизола.

Медикаментозное лечение

Возможно проведение патогенетической и симптоматической медикаментозной терапии при болезни Иценко-Кушинга.

Патогенетическая терапия. В исследованиях *in vitro* АКТГ-продуцирующих опухолей гипофиза были обнаружены соматостатиновые рецепторы 1 и 5 подти-

пов, что дает возможность применять аналоги соматостатина последнего поколения в лечении болезни Иценко-Кушинга. Пасиреотид является новым аналогом соматостатина, связывающимся с 1, 2, 3 и 5 подтипом соматостатиновых рецепторов, и в России в конце 2013 г. он был зарегистрирован для терапии вРослых пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, у которых нейрохирургическое лечение было неэффективно или невыполнимо. По данным крупного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы было показано, что на фоне лечения пасире-отидом в дозах 600 или 900 мкг 2 раза в день подкожно примерно у 50% пациентов отмечается значительное снижение уровня свободного кортизола в моче, уровня АКТГ, а также уменьшается выраженность основных клинических проявлений гиперкортицизма. Нормализация уровня свободного кортизола отмечалась у 20% больных, в первую очередь с исходным превышением уровня свободного кортизо-ла не более 5 раз от верхней границы референсных значений. Кроме того, у ряда больных отмечалось уменьшение размеров кортикотропиномы. Побочные эффекты пасиреотида аналогичны побочным эффектам других аналогов соматостатина (октреотида и ланреотида), кроме гипергликемии, которая отмечается у 78% пациентов. На сегодняшний день этот препарат является единственным зарегистрированным ЛС для лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга.

Кроме того, на клетках кортикотропины обнаруживаются дофаминовые рецепторы, поэтому теоретически возможно применение агонистов дофамина (кабер-голина). Препарат для лечения болезни Иценко-Кушинга не зарегистрирован, однако в исследованиях было показано, что на фоне применения каберголина 1-7 мг/нед в течение 12 мес отмечается нормализация уровня св. кортизола в моче примерно у 40% пациентов. В настоящее время идет исследование II фазы с целью оценки эффективности и безопасности каберголина при болезни Иценко-Кушинга.

В качестве **симптоматической терапии** применяют ингибиторы стероидогене-за (табл. 14.14), за счет снижения синтеза кортизола происходит снижение клинических проявлений гиперкортицизма и улучшение общего состояния пациента. Дозу препарата подбирают таким образом, чтобы нормализовать суточную экскрецию свободного кортизола с мочой. Эффект от проводимого лечения временный, отмечается только на фоне приема препаратов. Такое лечение можно рекомендовать пациентам с болезнью Иценко-Кушинга, готовящимся к хирургическому или лучевому лечению. В случае проведения лучевого лечения снижение содержания АКТГ происходит не сразу (в течение нескольких месяцев), поэтому ингибиторы стерои-догенеза назначают до облучения и рекомендуют продолжать их прием в течение 3-6 мес после облучения. Отменяют терапию в том случае, если содержание свободного кортизола в суточной моче становится меньше нижнего уровня референтных значений или если появляются клинические признаки НН.

Таблица 14.14. Ингибиторы стероидогенеза

Группа ЛС	Название препарата	Путь введения	Разовая доза, мг	Кратность, раз в сутки	Длительность приема
Противоопухолевое средство	Аминоглутетимид	Внутрь	250-500	3-4	До ликвидации источника гиперпродукции АКТГ
Ингибитор стерои-догенеза в надпочечниках	Кетоконазол	Внутрь	400	1-4	

Кроме ингибиторов стероидогенеза, для симптоматического лечения болезни Иценко-Кушинга применяют антагонист глюкокортикоидных рецепторов мифе-пристон, который блокирует эффекты кортизола путем связывания с глюкокорти коидными рецепторами 2-го типа (аффинность в 3-4 раза выше, чем у дексамета-зона, и в 18 раз выше, чем у кортизола). Терапия мифепристоном сопровождается улучшением клинического состояния пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, улучшение углеводного обмена отмечается у 60% и снижение АД у 38% пациентов, снижается масса тела. Однако на терапии мифепристоном наблюдается увеличение уровней АКТГ и свободного кортизола в моче. Связанные с лечением нежелательные явления включают гипокалиемию (44%) и утолщение эндометрия (20%).

Также в симптоматическом лечении болезни Иценко-Кушинга используют препараты различных фармакологических групп в зависимости от клинической симптоматики.

Показания к консультации других специалистов

В зависимости от клинических проявлений заболевания могут потребоваться консультации кардиолога, уролога, гинеколога или андролога, невролога.

Примерные сроки нетрудоспособности

https://t.me/medicina_free

В подавляющем большинстве случаев пациенты с длительным анамнезом и (или) быстро прогрессирующим течением заболевания становятся нетрудоспособными. Восстановление трудоспособности происходит в течение 3-12 мес после патогенетического лечения.

Дальнейшее ведение

За пациентом наблюдают:

• после оперативного лечения - ежедневно в течение 2 нед после операции, затем каждые 3 мес в течение первого года после операции, затем 1 раз в год;

• после лучевого лечения - через 3 и 6 мес после проведения лучевого лечения, затем 1 раз в год.

ПРОГНОЗ

Без лечения половина пациентов с выраженными клиническими проявлениями гиперкортицизма погибает в течение 5 лет от начала заболевания. Своевременная диагностика и адекватное лечение существенно улучшают прогноз заболевания и качество жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезнь Иценко-Кушинга / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: УП

Принт, 2012. - 342 с.

2. Григорьев А.Ю., Иващенко О.В., Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Воронцов А.В., Владимирова В.П., Колесникова Г.С. Хирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга // Эндокринная хирургия. - 2007. - №1. - С. 24-27.

3. Colao A., Petersenn S., Newell-Price J., Findling J.W., Gu F., Maldonado M., Schoenherr U., Mills D., Salgado L.R., Biller B.M.;Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing?s disease // N. Engl. J. Med. - 2012 Mar

8. - Vol. 366 (10). - P. 914-924.

4. Hamrahian A. H., Yuen K. C., Hoffman A. R., For The Aace Neuroendocrine And Pituitary Scientific Committee. AACE/ACE Disease State Clinical Review: Medical Management of Cushing Disease // Endocr. Pract. - 2014 Jul 1. - Vol. 20 (7). - P. 746-757.

5. Hofland L.J. Somatostatin and somatostatin receptors in Cushing?s disease // Mol. Cell Endocrinol. - 2008 May 14. - Vol. 286 (1-2). - P. 199-205.

6. Mazzuco T.L., Bourdeau I., Lacroix A. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing?s syndrome: diagnosis and treatment // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. - 2009 Jun. -

Vol. 16 (3). - P. 203-210.

7. McKeage K. Pasireotide: a review of its use in Cushing?s disease // Drugs. - 2013

May. - Vol. 73 (6). - P. 563-574.

8. Nieman L.K. Update in the medical therapy of Cushing?s disease // Curr. Opin.

Endocrinol. Diabetes Obes. - 2013 Aug. - Vol. 20 (4). - P. 330-334.

9. Shimon I., Rot L., Inbar E. Pituitary-directed medical therapy with pasireotide for a corticotroph macroadenoma: pituitary volume reduction and literature review // Pituitary. -

2012 Dec. - Vol. 15 (4). - P. 608-613.

10. Tritos N.A., Biller B.M. Cushing?s disease // Handb. Clin. Neurol. - 2014. - Vol. 124. - P. 221-234.
11. Torales J., Halperin I., Hanzu F., Mora M., Alobid I., De Notaris M., Ferrer E., Enseñat J. Endoscopic endonasal surgery for pituitary tumors. Results in a series of 121 patients operated at the same center and by the same neurosurgeon // Endocrinol. Nutr. -

2014 Oct. - Vol. 61 (8). - P. 410-416.

12. Wilson P.J., Williams J.R., Smee R.I. Cushing?s disease: a single centre?s experience using the linear accelerator (LINAC) for stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy // J. Clin. Neurosci. - 2014 Jan. - Vol. 21 (1). - P. 100-106.

ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА

Иловайская И.А.

СИНОНИМЫ

«Клинически неактивные» опухоли гипофиза, «неактивные» опухоли гипофиза, «нефункционирующие» опухоли гипофиза.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ГНОГ - собирательное понятие, включающее различные по морфофункцио-нальным характеристикам типы опухолей гипофиза, объединенные отсутствием явных клинических проявлений эндокринных расстройств, указывающих на избыточную гормональную секрецию. У большинства таких опухолей сохраняется способность секретировать гормоны, выявляемые *in vitro*.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В общей популяции частота ГНОГ составляет примерно 50 случаев на 1 млн населения. Эти опухоли чаще выявляют у пациентов среднего возраста (между 40 и 50 годами жизни), и с одинаковой частотой отмечают у мужчин и женщин. На долю ГНОГ приходится 25-43% всех гипофизарных опухолей.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика отсутствует.

СКРИНИНГ

https://t.me/medicina_free

Скрининг проводят:

• у пациентов с жалобами на головные боли и нарушения зрения;

• среди пациентов с медленно развившимся приобретенным гипопитуитариз-мом;

• среди пациентов с семейным анамнезом синдрома МЭН-1 (особенно при уже дебютировавшем поражении ОЩЖ или других периферических желез).

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ГИПОФИЗА

Классификация по способности продуцировать гормоны *in vivo* и *in vitro:*

• гормонально-активные опухоли;

• ГНОГ.

По спектру гормональной активности выделяют:

• моногормональные опухоли (продуцирующие только один гормон);

• плюригормональные опухоли (продуцирующие два и более гормонов).

Классификация по размеру опухоли (для опухолей гипофиза с любой гормональной активностью):

• микроаденома (<10 мм);

• макроаденома (от 10 до 40 мм);

• мезоаденома (разновидность макроаденомы, от 10 до 20 мм в пределах турецкого седла);

• гигантская аденома (более 40 мм).

Классификация по характеру распространения (для опухолей гипофиза с любой гормональной активностью):

• эндоселлярная аденома гипофиза (в пределах турецкого седла);

• опухоль с параселлярным ростом (распространение в кавернозные синусы);

• опухоль с супраселлярным ростом;

• опухоль с инфраселлярным ростом;

• опухоль с ретроселлярным ростом.

Классификация по морфофункциональным особенностям (для ГНОГ):

• ноль-клеточные аденомы;

• онкоцитомы;

• немые кортикотрофные аденомы, подтип I;

• немые кортикотрофные аденомы, подтип II;

• немые аденомы, подтип III;

• немые соматотрофные аденомы;

• немые гонадотрофные аденомы;

• немые лактотрофные аденомы;

• немые тиреотрофные аденомы;

• немые смешанные аденомы.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Возникновение опухолей гипофиза носит в большинстве случаев спорадический характер, но может быть и наследственно обусловленным. В результате мутаций (активации клеточных протоонкогенов или утраты генов тумор-супрессоров, табл. 14.15) образуется аномальная гипофизарная клетка, дающая моноклональ-ный рост опухоли.

Таблица 14.15. Гены - участники гипофизарного туморогенеза

Ген	Тип мутации	Тип опухоли
Активация протоонкогенов		
Gsα	Герминативные и соматические активирующие мутации	Соматотрофные опухоли
RAS	Соматические активирующие мутации	Карциномы гипофиза
PKC	Соматические активирующие мутации	Соматотрофные опухоли
PRKAR1	Мутации с преждевременной остановкой трансляции	Соматотрофная аденома (комплекс Карней)
Ptd-FGFR4	Альтернативная транскрипционная инициация	Все типы опухолей гипофиза
PTTG1	Неизвестен	Все типы опухолей гипофиза
Тумор-супрессорные гены		
MEN1	Инактивирующие мутации	Все типы опухолей гипофиза
RB	Промотер метилации	Все типы опухолей гипофиза
CDKN2A	Промотер метилации	Все типы опухолей гипофиза
CDKN1B	Сниженная экспрессия, неизвестный механизм	Кортикотрофные и рецидивирующие опухоли

Изменения рецепторов и ответной реакции трансформированной клетки приводят к изменению ее чувствительности к гипоталамическому контролю, поэтому секреторная и пролиферативная активность аденоматозных клеток в большинстве случаев не зависит от физиологического регулирования и приобретает патологический характер. Нарушается механизм обратной отрицательной связи: различные гипоталамические либерины и статины, факторы роста и гормональные субстанции, не оказывающие влияния на рост нормальных гипофизарных клеток, могут стимулировать развитие аденоматозного клона. В клетках

https://t.me/medicina_free

гипофизарных опухолей обычно наблюдают дисрегуляцию протеинов, контролирующих клеточный цикл, в частности выключение генов-ингибиторов пролиферации.

Иммуногистохимические исследования опухолевой ткани *in vitro* показывают, что 45-85% ГНОГ сохраняют способность продуцировать гормоны: может наблюдаться секреция гонадотропинов в сочетании с общей α-субъединицей гликопро-теиновых гормонов (α-СЕ); реже отмечают секрецию пролактина, СТГ, АКТГ.

Возможные причины отсутствия клинических проявлений гормональной активности ГНОГ:

- малое количество секретируемых гормонов;
- секреция биологически неактивных форм вследствие нарушения внутриклеточного синтеза гормонов;
- утрата способности адекватно секретировать гормоны в результате дегенерации и/или дедифференцировки опухолевых клеток.

Зависимости клинических признаков от гистопатологических особенностей опухолей в большинстве случаев не выявляют.

ГНОГ не сопровождаются симптомами, характерными для избыточной гормональной секреции, однако вследствие сдавления опухолью нормальной гипо-физарной ткани или ножки гипофиза могут сопровождаться проявлениями гипофизарной недостаточности различной степени тяжести и/или умеренной гиперпролактинемией. При распространении опухоли в кавернозные синусы может произойти сдавление III, IV, VI пары черепных нервов, а также 1-й и 2-й ветвей тройничного нерва, что проявляется соответствующими невралгиями, а также провоцирует головные боли. При размерах опухоли более 30 мм может отмечаться сдавление дна III желудочка головного мозга с формированием внутренней гидроцефалии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные жалобы у больных с ГНОГ:

• зрительные нарушения (встречаются у 85-88% больных): ◊ ограничение полей зрения;

◊ двоение в глазах;

• нарушения репродуктивных функций (85-87%): ◊ отсутствие менструаций;

◊ нарушение менструального цикла у женщин; ◊ нарушение половых функций у мужчин;

• неврологические нарушения (до 60%): ◊ головные боли;

◊ головокружение; ◊ нарушение сна; ◊ снижение памяти;

• жалобы общего характера: ◊ слабость, утомляемость; ◊ жажда;

◊ сонливость;

◊ вегетативные кризы;

◊ увеличение или снижение веса и т.д.

Часто неспецифические жалобы маскируют проявления гипофизарной недостаточности, которые имеют до 60% больных ГНОГ.

В редких случаях первыми клиническими проявлениями заболевания становятся кровоизлияние в опухоль или апоплексия гипофиза (острый геморрагический инфаркт). Для этого состояния характерны внезапная сильная головная боль, тошнота, рвота, может быть офтальмоплегия, нарушения зрения, симптомы острой гипофизарной недостаточности и нарушение сознания различной степени выраженности. В тех случаях, когда кровь проникает в ликвор, можно наблюдать менингиальные стигмы. При этом на МРТ визуализируется резко интенсивный очаг, обусловленный присутствием метгемоглобина.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

При сборе анамнеза следует обратить внимание на возможные первые признаки

ГНОГ:

- снижение остроты зрения и ограничение полей зрения;
- наличие половых нарушений (нарушение менструального цикла у женщин, эректильная дисфункция у мужчин);
- головные боли.

В некоторых редких случаях первыми симптомами могут быть жажда и/или лик-ворея.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании можно обнаружить симптомы гипопитуита-ризма (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма у взрослых»).

Лабораторные исследования

Для уточнения/исключения гормональной гиперсекреции:

- определение экскреции свободного кортизола в суточной моче;
- малая проба с дексаметазоном;
- определение концентрации ИФР-1 и/или определение концентрации СТГ в условиях проведения пробы с нагрузкой декстрозой (глюкозой•);
- определение концентрации пролактина;
- определение содержания ЛГ, ФСГ;
- определение концентрации α-субъединицы.

При подозрении на гипопитуитаризм проводят тесты для его исключения: см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма».

https://t.me/medicina_free

Инструментальные обследования

Для уточнения состояния хиазмально-селлярной области:

• МРТ головного мозга (прицельно гипоталамо-гипофизарной области);

• КТ головного мозга при противопоказаниях к МРТ.

В отдельных случаях можно рассмотреть вопрос о проведении ПЭТ (с ^{123}I-*epidepride*, ^{123}*I-Tyr-octreotide*) для выбора дальнейшего медикаментозного лечения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с:

• гормонально-активными опухолями;

• опухолями хиазмально-селлярной локализации внегипофизарного происхождения (краниофарингиомы, параганглиомы, хордомы и т.д.);

• патологическими процессами хиазмально-селлярной локализации неопухолевого происхождения (лимфоцитарный гипофизит, гистиоцитоз X и т.д.).

Часто решающим в проведении дифференциальной диагностики оказывается заключение послеоперационного гистологического исследования удаленной ткани.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Рекомендуют консультации следующих специалистов:

• офтальмолога: исследование глазного дна, полей зрения, особенно при супра-селлярном распространении опухоли;

• нейрохирурга (особенно при экстраселлярном распространении опухоли и/ или увеличении размеров опухоли при динамическом наблюдении, в случае клинических признаков апоплексии гипофиза);
• невролога (особенно при распространении опухоли в кавернозные синусы).

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Эндоселлярная микроаденома гипофиза без признаков гормональной активности.

Эндопараселлярная опухоль гипофиза (гормонально-неактивная). Частичный гипопитуитаризм (вторичный гипогонадизм, вторичный гипотиреоз).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Цели лечения:

• уменьшение размеров и/или предотвращение дальнейшего роста опухоли;

• регресс клинической симптоматики, если таковая имеется (нормализация содержания пролактина, восстановление зрительных функций, коррекция неврологических нарушений);

• коррекция гипопитуитаризма при его наличии.

Показания к госпитализации

Госпитализация показана при:

• необходимости проведения оперативного лечения;

• коррекции тяжелых проявлений гипопитуитаризма.

Немедикаментозное лечение

Нередко наиболее приемлемая тактика для больных с ГНОГ - динамическое наблюдение. В большинстве случаев ГНОГ растут крайне медленно и клиническая симптоматика не проявляется в течение длительного периода времени. Обычно отрицательную динамику выявляют в 5% случаев среди микроаденом и в 25% случаев - среди макроаденом.

• Пациентам, не подлежащим нейрохирургическому лечению, выполняют МРТ головного мозга через 6 мес от выявления при макроаденоме и через 12 мес при микроаденоме (уровень доказательности 1); если опухоль не изменилась в размерах - МРТ повторяют ежегодно при макроаденомах и через 1-2 года при микроаденомах, при отсутствии динамики роста через 3 года период между исследованиями можно увеличить (уровень доказательности 2).

• Исследование полей зрения проводят у всех пациентов с опухолью гипофиза, близко расположенной к хиазме по данным МРТ (уровень доказательности 1), не проводят пациентам без прилежания опухоли гипофиза к хиазме и/ или без новых клинических симптомов (уровень доказательности 2).
• Клинические и биохимические исследования для исключения гипопитуи-таризма проводят у пациентов с макроаденомой через 6 мес после диагностики и затем ежегодно, хотя обычно симптомы гипопитуитаризма развиваются при увеличении опухоли в размерах (уровень доказательности 1). Обследования для исключения гипопитуитаризма можно не проводить пациентам с микроаденомами гипофиза, без новых клинических симптомов и без отрицательной динамики размеров опухоли по данным МРТ (уровень доказательности 2В).

• Если у пациентов развиваются какие-либо симптомы, потенциально связанные с опухолью гипофиза, или отмечается увеличение размеров опухоли по данным МРТ, необходимо провести соответствующее клиническое обследование (уровень доказательности 1).

Хирургическое лечение

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Хирургическое лечение - основной метод лечения ГНОГ, особенно у пациентов молодого возраста, с высоким риском прогрессирования опухоли или при отрицательной динамике - увеличении размеров опухоли за время наблюдения.

Пациентам с ГНОГ проводят нейрохирургическое лечение в следующих случаях (уровень доказательности 1):

• нарушения полей зрения;

• признаки сдавления перекреста зрительных нервов на МРТ;

• другие зрительные (например, офтальмоплегия) или неврологические нарушения, возникшие из-за компрессии опухолью;

• апоплексия опухоли гипофиза в сочетании со зрительными нарушениями.

Эффективность оперативного лечения зависит от размеров и характера распространенности опухоли: чем больше размеры опухоли и ее инвазия в окружающие структуры, тем менее вероятно радикальное удаление. Радикальное удаление опухоли удается провести у 50-70% больных, нормализацию или улучшение зрительных функций отмечают у 80% больных, среди пациентов с предшествующим гипопитуитаризмом нормализацию поврежденных тропных функций гипофиза после аденомэктомии наблюдают до 25% случаев.

Примерно у 12% пациентов с радикальным удалением опухоли отмечаются рецидивы в среднем через 53 мес наблюдения. При динамическом наблюдении среди пациентов с нерадикальным удалением примерно в 60% случаев отмечается увеличение размеров опухоли по данным МРТ, в 17-20% случаев появляются симптомы, связанные с объемом опухоли.

В случае нерадикального оперативного лечения рекомендуют облучение остаточной опухолевой ткани. Сочетание хирургического и лучевого методов лечения обусловливает в последующем прогрессивное снижение активности гипофиза.

Лучевое лечение

Лучевое лечение (как радиотерапевтическое, так и радиохирургическое: см. «Лучевые методы лечения») применяют либо в тех случаях, когда опухоль не удалось удалить радикально, либо как самостоятельный метод лечения, когда другие возможности лечения неприменимы.

В группе больных, которым проводилось облучение остаточной ткани опухоли после нерадикальной аденомэктомии, рецидивы ГНОГ наблюдают в 10-20% случаев, в то время как без лечения дальнейший рост опухоли наблюдают у 50-55% пациентов. Кроме того, рецидив опухоли после нейрохирургического лечения без облучения возникает в среднем через 6 лет, в то время как после комбинированного лечения - через 10 лет.

Как самостоятельный метод лечения облучение применяют при противопоказаниях к хирургическому лечению и при отсутствии значительных неврологических или зрительных нарушений.

После дистанционной теле-гамма-терапии контроля над размерами опухоли удается достичь в 97-98% случаев в среднем через 57 мес после облучения, однако частота новых случаев гипопитуитаризма может достигать 34-56%.

После радиохирургического лечения с использованием установки «гамма-нож» контроль над размером опухоли достигается у 94 и 85% пациентов через 5 и 10 лет соответственно. Частота новых случаев гипопитуитаризма составляет примерно 24% через 37 мес после облучения.

Медикаментозное лечение

Медикаментозную терапию применяют в тех случаях, когда хирургическое лечение не показано или противопоказано. До сих пор считают, что надежная медикаментозная терапия при ГНОГ отсутствует. В ткани опухолей *in vitro* были выявлены дофаминовые и соматостатиновые (sst, подтип 2) рецепторы, поэтому в этой группе больных оправдано применение агонистов дофамина и аналогов соматостатина.

Исследования с применением каберголина в дозе 2 мг/нед у больных с ГНОГ в течение 6-12 мес показали, что значимое (на 25% и более) уменьшение размеров опухоли отмечается у 32-56% больных, в то время как только у 20% больных может отмечаться дальнейшее некоторое увеличение размеров опухоли. Поэтому можно считать этот метод медикаментозного лечения достаточно эффективным и экономически оправданным.

Метод ПЭТ в настоящее время позволяет визуализировать рецепторы в ГНОГ *in vivo:* с помощью введения ^{123}I-epidepride - D2-дофаминовые рецепторы, с помощью введения ^{123}I-Tyr-octreotide - sst2-рецепторы. Назначение октреотида (сан-достатина•) больным, у которых выявлены sst2-рецепторы, приводило к уменьшению размера опухоли у 97% больных с ГНОГ. Внедрение ПЭТ в широкую клиническую практику позволит в дальнейшем оптимизировать отбор больных для эффективного медикаментозного лечения.

Важный аспект лечения больных с ГНОГ - коррекция гипопитуитаризма, для чего применяют соответствующую гормональную терапию, которая необходима около 60% больных с ГНОГ (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма у взрослых»).

Показания к консультации других специалистов

Рекомендуют консультации следующих специалистов:

• офтальмолога (исследование глазного дна, полей зрения, особенно при супра-селлярном распространении опухоли);

• нейрохирурга (особенно при экстраселлярном распространении опухоли и/ или увеличении размеров опухоли при динамическом наблюдении, в случае клинических признаков апоплексии гипофиза);

• невролога (особенно при распространении опухоли в кавернозные синусы).

Примерные сроки нетрудоспособности

В случае отсутствия неврологических, офтальмологических нарушений, а также при отсутствии симптомов гипопитуитаризма трудоспособность не нарушена.

В других ситуациях сроки нетрудоспособности в каждом конкретном случае определяют с учетом состояния пациента.

Дальнейшее ведение

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Цели наблюдения за пациентами с ГНОГ:

• контроль за массой опухоли;

• контроль гипофизарных функций;

• контроль зрительных и неврологических нарушений;

• коррекция гипопитуитаризма (если таковой имеется).

Рецидивы ГНОГ отмечают в 3-15% случаев; продолженный рост опухоли после проведенного оперативного лечения (ложные рецидивы) встречается более часто - до 44% случаев. Среднее время возникновения рецидива после оперативного лечения составляет примерно 6 лет, после комбинированного лечения (нейрохирургического и лучевого) - около 10 лет. Таким образом, пациенты с ГНОГ должны находиться под длительным наблюдением.

Обследование пациента включает:

• проведение МРТ головного мозга;

• осмотр окулистом (включая периметрию);

• осмотр невропатологом;

• при наличии соответствующей клинической симптоматики - гормональные исследования с целью исключения/выявления гипопитуитаризма.

Обследование проводят каждые 6-12 мес (кратность обследования определяет лечащий врач в зависимости от конкретной ситуации).

Информация для пациента (краткие рекомендации)

Опухоли гипофиза - доброкачественные новообразования гипофиза (небольшой железы размерами до 1 см³, расположенной в основании головного мозга).

В том случае, если опухоль не продуцирует избытка каких-либо гормонов гипофиза, ее называют гормонально-неактивной. При определенных размерах такие опухоли могут вызывать головные боли и быть причиной нарушения зрения, кроме того, опухоль может сдавить нормальную ткань гипофиза и вызвать уменьшение/прекращение продукции достаточного количества гипофизарных гормонов.

Опухоли, размер которых не превышает размеров самого гипофиза, обычно подлежат наблюдению при помощи МРТ. Если размер опухоли больше допустимого и есть гормональные/зрительные нарушения, опухоль подлежит лечению. В первую очередь рассматривают вопрос о возможности проведения оперативного нейрохирургического удаления опухоли. Помимо хирургического, возможно проведение лучевого или медикаментозного лечения. В каждом конкретном случае тактику лечения определяет врач-нейроэндокринолог совместно с офтальмологом, невропатологом, нейрохирургом.

ПРОГНОЗ

ГНОГ - медленно растущие опухоли доброкачественной природы; злокачественные опухоли встречаются в менее чем 1% случаев. В подавляющем большинстве случаев при адекватном наблюдении и проведении своевременного лечения прогноз для пациента благоприятный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Babu A., Luque R.M., Glick R., Utset M., Fogelfeld L. Variability in quantitative expression of receptors in nonfunctioning pituitary macroadenomas--an opportunity for targeted medical therapy // Endocr. Pract. - 2014 Jan-Feb. - Vol. 20 (1). - P. 15-25.

2. Berkmann S., Schlaffer S., Buchfelder M. Tumor shrinkage after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenoma // J. Neurosurg. - 2013 Dec. - Vol. 119

(6). - P. 1447-1452.

3. Chen Y., Li Z.F., Zhang F.X., Li J.X., Cai L., Zhuge Q.C., Wu Z.B. Gamma knife surgery for patients with volumetric classification of nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis // Eur.J. Endocrinol. - 2013 Sep 14. - Vol. 169 (4). - P. 487-495.

4. Cooper O., Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. - 2012 Aug. - Vol. 26 (4). - P. 447-

460.

5. Ding D., Starke R.M., Sheehan J.P. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy // J. Neurooncol. - 2014 May. - Vol. 117 (3). - P. 445-457.

6. Ezzat S. et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review // Cancer. - 2004. - N 101. - P. 613-619.

7. Ezzat S., Asa S.L. Mechanisms of Disease: The Pathogenesis of Pituitary Tumors // Nat.

Clin. Pract. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol. 2. - N 4. - P. 220-230.

8. Garcia E.C., Naves L.A., Silva A.O., de Castro L.F., Casulari L.A., Azevedo M.F. Short-term treatment with cabergoline can lead to tumor shrinkage in patients with nonfunctioning pituitary adenomas // Pituitary. - 2013 Jun. - Vol. 16 (2). - P. 189-194.

9. Lake M.G., Krook L.S., Cruz S.V. Pituitary adenomas: an overview // Am.Fam. Physician. - 2013 Sep 1. - Vol. 88 (5). - P. 319-327.

10. Pivonello R., Matrone C., Filippella M., Cavallo L.M., Di Somma C., Cappabianca P., Colao A., Annunziato L., Lombardi G. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline

treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004 Apr. - Vol. 89 (4). - P. 1674-1683.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Иловайская И.А.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

СИНОНИМЫ

Карциноидные опухоли (это один из наиболее распространенных подвидов НЭО, однако иногда под этим термином ошибочно подразумевают все НЭО), гастроинтерстинальные опухоли, гастроэнтеропанкреатические опухоли, гастро-энтеропанкреатические НЭО.

Устаревшие названия: опухоли клеток APUD-системы, APUDомы.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

НЭО - гетерогенная группа различных по локализации, характеру роста и клинической симптоматике опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток и, соответственно, имеющих сходные цитологические характеристики.

С современных позиций, нейроэндокринными называют клетки, отвечающие следующим критериям (Langley, 1994):

• способны продуцировать нейротрасмиттеры, нейромодуляторы или нейро-пептиды;

• имеют большое количество секреторных гранул, из которых экзоцитозом выделяются гормоны в ответ на внешние стимулы;

• не имеют аксонов и синапсов.

Эти опухоли могут происходить из островковых клеток поджелудочной железы, нейроэндокринных клеток, диффузно локализующихся по всему дыхательному и ЖКТ, а также парафолликулярных клеток щитовидной железы. Опухоли мозговой ткани надпочечников, гипофиза и ОЩЖ имеют сходные морфофунк-циональные характеристики, однако рассматриваются отдельно.

Основные группы НЭО:

• карциноидные опухоли (т.е. опухоли, способные продуцировать серотонин и другие биоактивные амины);

• опухоли из нейроэндокринных клеток островков поджелудочной железы (так называемые панкреатические эндокринные опухоли).

КОД ПО МКБ-10

E34.0 Карциноидный синдром.

E34.1 Другие состояния гиперсекреции интестинальных гормонов.

E34.8 Другие уточненные эндокринные расстройства.

C15-26. Злокачественные новообразования органов пищеварения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота встречаемости НЭО, по данным современных эпидемиологических исследований, составляет примерно 35 случаев на 100 000 населения, частота новых случаев - 2-5 на 100 000 человек в год, карциноидные опухоли составляют примерно $^{2}/_{3}$ случаев, наиболее частая локализация - ЖКТ (70%; в первую очередь - аппендикс и подвздошная кишка) и бронхо-легочная система (25%). Соотношение мужчин и женщин равно 0,86.

Новые случаи с яркой клинической симптоматикой карциноидного синдрома регистрируют с частотой примерно 2 случая на 100 000 населения в год.

Панкреатические нейроэндокринные опухоли составляют примерно $^{1}/_{3}$ случаев от всех НЭО (табл. 14.16).

Таблица 14.16. Эпидемиологическая характеристика панкреатических нейроэндокринных опухолей

Тип опухоли	Частота встречаемости на 1 млн населения	Основная локализация	М: Ж
Инсулиномы	0,8-2,0	β-Клетки поджелудочной железы (99%)	2:3
Гастриномы	0,5-1,5	Двенадцатиперстная кишка (70%), головка поджелудочной железы (25%)	Чаще у мужчин
Випомы	0,05-0,2	Поджелудочная железа (70-80%)	1:3
Глюкагономы	0,01-0,1	α-Клетки поджелудочной железы (хвост 50-80%, головка 22%, тело 14%)	Нет данных

Новые случаи панкреатических эндокринных опухолей - один случай на 100 000 населения в год. Данные аутопсийных исследований свидетельствуют о гораздо большей распространенности панкреатических эндокринных опухолей: при выборочном исследовании поджелудочной железы опухолевые очаги были обнаружены в 0,3-1,6% случаев; в тех исследованиях, где все поджелудочные железы подвергали изучению, частота обнаружения очагов составила до 10% случаев.

Другие НЭО встречаются гораздо реже.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика не разработана.

СКРИНИНГ

Поскольку НЭО входят в состав синдрома МЭН-1, лиц с верифицированным синдромом МЭН-1, а также их родственников первой линии подвергают скринин-говому обследованию, включающему ежегодное определение:

• содержания общего и/или ионизированного кальция, ПТГ, пролактина, гастрина, инсулина в сыворотке крови;

• содержания хромогранина А и панкреатического полипептида в плазме крови.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Ни одна из предложенных классификаций в настоящее время не является универсальной.

По особенностям происхождения и клинической симптоматике условно выделяют:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• карциноидные опухоли (различной локализации):

◊ с клинической картиной карциноидного синдрома (10% случаев); ◊ без клинической симптоматики (90% случаев);

• панкреатические НЭО:

◊ функционально-неактивные (15-30%); ◊ функционально-активные (70-85% случаев): - инсулинома (продуцирует избыток инсулина);
- гастринома (продуцирует избыток гастрина, клинически проявляется

синдромом Золлингера-Эллисона); - глюкагонома (продуцирует избыток глюкагона);

- ВИПома (продуцирует избыток вазоактивного интестинального полипептида);

- холецистокинома (продуцирует избыток холецистокинина);

- ППома (продуцирует избыток панкреатического полипептида);

- соматостатинома (продуцирует избыток соматостатина);

- КРГома (продуцирует избыток кортикотропин-рилизинг гормона, клиническая картина гиперкортицизма);

- соматолибериноma (опухоль, продуцирующая избыток соматолибери-на, - клиническая картина акромегалии);

- нейротензиома (продуцирует избыток нейротензина);

- АКТГома (продуцирует избыток АКТГ, характерны АКТГ-экто-пированный синдром, клиническая картина эндогенного гиперкортицизма).

Существует классификация, предложенная E.D. Williams в 1963 г., в которой карциноидные НЭО подразделяются по отделу эмбриональной кишечной трубки, из которого возникла первичная опухоль, так как в зависимости от происхождения нейроэндокринных клеток клинико-биохимические свойства опухолей могут различаться (табл. 14.17).

Таблица 14.17. Группы нейроэндокринных опухолей в зависимости от эмбриогенеза

Отдел эмбриональной кишечной трубки	Группа опухолей	Характеристика
Верхний *(foregut)*	Опухоли тимуса, легких, желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы	Низкое содержание серотонина, высокое содержание предшественника серотонина - 5-гидрокси-триптофана, усиленная секреция гистамина, атипичное течение карциноидного синдрома. Высокий риск метастазирования в кости
Средний *(midgut)*	Опухоли тонкой кишки, аппендикса, правых отделов толстой кишки	Редкая гормональная секреция. Усиленная секреция серотонина и вазоактивных субстанций. Высокий риск метастазирования в печень
Концевой *(hindgut)*	Левые отделы ободочной кишки, прямая кишка	

Так как принципиально важным является морфологическое строение НЭО, значительное внимание уделяется **морфологическим классификациям** НЭО,

которые постоянно совершенствуются. Последний пересмотр НЭО ЖКТ был в 2010 г., а в классификацию НЭО тимуса и легких были внесены последние изменения в 2015 г. Добавлен индекс пролиферации Ki-67 как фактор градации. Однако для НЭО ЖКТ используется термин «НЭО», а для легких и тимуса - «карциноид». Но, несмотря на различия в терминологии и вариации критериев принадлежности опухоли к той или иной категории, каждая классификация выделяет 3 степени злокачественности НЭО (табл. 14.18).

Таблица 14.18. Систематизация номенклатуры нейроэндокринных опухолей

Степень злокачественности, Grade	Легкие и тимус, ВОЗ, 2015	НЭО ЖКТ, ВОЗ, 2010
Низкая степень злокачественности *(low grade)*	Типичный карциноид	НЭО, G1
Средняя степень злокачественности *(intermediate grade)*	Атипичный карциноид	НЭО, G2
Высокая степень злокачественности *(high grade)*	Мелкоклеточная нейроэндокрин-ная карцинома	НЭО, G3, мелкоклеточная карцинома
	Крупноклеточная нейроэндокрин-ная карцинома	НЭО, G3, крупноклеточная ней-роэндокринная карцинома

Степень злокачественности опухоли с указанием классификации, к которой она относится, должна обязательно включаться в патоморфологическое заключение.

Степень злокачественности НЭО определяется на основании митотической и пролиферативной активности опухолевых клеток, определяемой при патомор-фологическом исследовании (табл. 14.19).

Таблица 14.19. Определение степени злокачественности нейроэндокринных опухолей в зависимости от митотического индекса и пролиферативной активности опухолевых клеток

Степень злокачественности, Grade	Легкие и тимус, ВОЗ, 2015	НЭО ЖКТ, ВОЗ, 2010
Низкая степень злокачественности (low *grade)*	<0-1 митоз / 10 репрезентативных полей зрения* <5% индекс Ki-67 Отсутствие некрозов	<2 митозов / 10 репрезентативных полей зрения <3% индекс Ki67**
Средняя степень злокачественности *(intermediate grade)*	2-10 митозов / 10 репрезентативных полей зрения <20% индекс Ki-67 Нет или фокусы некроза	2-20 митозов / 10 репрезентативных полей зрения или 3-20% индекс Ki67
Высокая степень злокачественности *(high grade)*	>10 митозов / 10 репрезентативных полей зрения	>20 митозов / 10 репрезентативных полей зрения или >20% индекс Ki67

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

	40-80% индекс Ki-67 (крупноклеточная нейроэндокринная карцинома) 50-100% индекс Ki-67 (для мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы) Обширные поля некрозов	

* Подсчет митотического индекса производится в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином в 50 репрезентативных полях зрения при большом увеличении, а митотический индекс выражается как среднее в 10 репрезентативных полях зрения.

** Для определения индекса Ki-67 следует использовать клон MIB-1 и вычислять как среднее число меченых ядер на 100 учтенных (%) при подсчете оптимально 2000 опухолевых клеток в репрезентативных полях зрения и с учетом участков с наиболее высокой ядерной экспрессией.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основная причина возникновения НЭО - генетические мутации. Известно достаточное количество генов, вовлеченных в туморогенез, - *MEN1, RET, VHL, TSC1, TSC2* и другие. Мутации *MEN1* - наиболее распространенная причина возникновения НЭО. При синдроме МЭН-1 в большинстве случаев обнаруживают герминальные мутации (95%), однако могут быть и спорадические мутации (более подробно см. «МЭН-1»).

Каскад генетических изменений приводит к активации онкогенов и/или инактивации тумор-супрессивных генов, в результате чего запускаются процессы клеточной трансформации и пролиферации. Сначала возникает гиперплазия клеток, затем формируются диспластичные клетки, которые под влиянием различных ростовых факторов (фактора роста опухоли, фактора роста фибробластов β, сосудистого ростового фактора, фактора некроза опухоли и др.) преобразуются в высокодифференцированные опухоли. Дальнейшая активация онкогенов (например, c-myc, K-ras) может приводить к дедифференцировке клеток, формированию умеренно-дифференцированной опухоли. Потеря следующего пула генов - туморсупрессорных (например, PTEN) и контролирующих апоптоз, а также хромосомная нестабильность приводят к развитию низкодифференциро-ванных опухолей с высокой способностью к метастазированию.

Карциноидные опухоли, которые развиваются из энтерохромаффинных клеток (или клеток Кульчицкого), и инсулиномы, которые развиваются из клеток островков Лангерганса, в 80-90% случаев доброкачественные, так как в процессы трансформации вовлекаются зрелые дифференцированные клетки. Источником других НЭО (таких, как гастринома, випома, соматостатинома и др.) служит мультипо-тентная стволовая клетка, дающая начало как эндокринным, так и экзокринным клеткам. Потенциальные возможности злокачественного роста этих новообразований обнаруживают в 60-70% случаев.

Так называемые нефункционирующие НЭО сохраняют способность к синтезу и секреции гормонов, среди которых наиболее часто отмечают хромогранины А (до 90% случаев) и панкреатический полипептид (до 70%).

Карциноидные опухоли часто сопровождаются поражением сердечнососудистой системы. Кардиотоксичные вещества, вырабатываемые опухолью, инактивируются в печени и легких, поэтому при карциноиде ЖКТ поражаются только правые отделы сердца, и лишь при наличии метастазов в печень. Левые отделы сердца страдают при карциноиде ЖКТ только когда есть сброс крови справа налево, а также при карциноиде бронхов. На эндокарде, клапанах и в крупных сосудах, вероятно вследствие травмы эндотелия, появляются фиброзные бляшки. Они состоят из гладкомышечных клеток, окруженных коллагеном и кислыми гликозаминогликанами. Типичные клапанные пороки - трикуспидальная недостаточность, стеноз клапана легочной артерии и их сочетание. Если опухоль вырабатывает сосудорасширяющие вещества, то возможно падение общего периферического сосудистого сопротивления и повышение сердечного выброса, а если сосудосуживающие - спазм коронарных артерий.

Панкреатические эндокринные опухоли вырабатывают вещества, в той или иной степени контролирующие обмен веществ и деятельность ЖКТ, поэтому один из наиболее распространенных симптомов - нарушение моторики ЖКТ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина заболевания зависит от спектра гормональной активности, которой обладает НЭО.

Карциноидный синдром. Классическую клиническую картину наблюдают у 10% пациентов с карциноидным синдромом. Она включает следующие симптомы: ◊ приливы (90%); ◊ гипотензию; ◊ диарею (70%);

◊ поражение клапанов сердца (45%); ◊ боли в животе (40%); ◊ телеангиэктазии (25%); ◊ диспноэ (15%).

• Все проявления непосредственно связаны с повышением содержания серото-нина, которое обнаруживают у 93-94% пациентов с данной симптоматикой. У пациентов с карциноидными опухолями без классической клинической картины повышение содержания серотонина отмечают в 25-30% случаев.

• Атипичный карциноидный синдром характеризуется: ◊ приливами;

◊ головными болями; ◊ бронхоспазмами; ◊ слезотечением.

• К моменту постановки первичного диагноза метастазы обнаруживают у 45% больных. Чаще всего метастазирование поражает поджелудочную железу (76% случаев), тонкую и толстую кишку (71%).

Инсулиномы. Симптоматика связана с основным биохимическим проявлением гиперсекреции инсулина - гипогликемией. Клиническая картина включает симптомы снижения содержания глюкозы и активации адренергической системы, а также нейрогликопенические симптомы, связанные с хроническим отсутствием достаточного количества глюкозы в нервной ткани: ◊ расплывчатость зрения;

◊ повышенная потливость (холодный профузный пот); ◊ тремор конечностей;

◊ приступы спутанности сознания, нейропсихических нарушений; ◊ судороги.

Гастриномы (синдром Золлингера-Эллисона). Основные симптомы:

◊ пептические язвы различных отделов ЖКТ (93%), в том числе множественные (36%), при этом как осложнения могут возникать перфорации, кровотечения, стеноз пилорического отдела; ◊ диарея (в тяжелых случаях - до 30 раз в сутки).

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

• В момент диагностики заболевания метастазы в печень и лимфатические узлы обнаруживают в 75-80% случаев, метастазы в кости - в 12% случаев. Гастриномы обычно маленького размера, размер коррелирует с метастазиро-ванием в печень: менее 1 см - метастазы у 4% пациентов, 1-2,9 см - в 28% случаев; свыше 3 см - 61%.

Випомы (синдром Вернера-Моррисона).

◊ Изнуряющая диарея («эндокринная холера»). ◊ Обезвоживание. ◊ Гипотензия. ◊ Судороги.

◊ Метаболические кардиальные изменения. ◊ Эритема кожи головы и туловища.

• Панкреатические випомы почти всегда злокачественные (в 80% случаев метастазируют в печень), внепанкреатические имеют доброкачественный характер.

Глюкагономы .

◊ Потеря массы тела (70-80%).

◊ Диабет (75%).

◊ Дерматит (65-80%).

◊ Стоматит (30-40%).

◊ Диарея (15-30%).

• Первичные опухоли обычно достигают размера от 5 до 10 см, в 80% случаев обнаруживают отдаленные метастазы в печень и/или лимфатические узлы.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза необходимо уточнить длительность заболевания. Часто при осмотре отмечают снижение массы тела.

Можно обнаружить изменения кожных покровов и слизистых оболочек:

• при карциноидном синдроме во время прилива - покраснение лица, верхней части туловища по сосковым линиям, наличие телеангиэктазий;

• при атипичном течении карциноидного синдрома кожа может приобретать пурпурно-фиолетовый цвет, на месте эритемы далее образуются множественные телеангиэктазии;

• при випомах - эритема кожи головы и туловища;

• при глюкагономах - некротизирующий дерматит, стоматит. Почти при всех НЭО отмечают артериальную гипотензию.

Лабораторные исследования

В соответствии с рекомендациями Европейского общества по НЭО, хромогра-нин А является обязательным маркером биохимического обследования в целях диагностики, мониторинга и прогноза НЭО. Хромогранин А характеризуется высокой диагностической чувствительностью при НЭО желудка (95%), подвздошной кишки (80%), синдроме МЭН (78%), бронхолегочной системы (70%). В различных исследованиях была выявлена зависимость секреции хромогранина А от распространенности НЭО.

• Карциноидный синдром.

◊ Определение общего белка в крови (характерна белковая недостаточность, так как 50% пищевого триптофана расходуется на синтез серо-тонина).

◊ Определение концентрации серотонина и его основного метаболита - 5-гидроксииндолуксусной кислоты в суточной моче (экскреция более 150 мкмоль за 24 ч свидетельствует о наличии карциноидного синдрома).

• Инсулиномы.

◊ Низкое содержание глюкозы в крови (менее 2,2 ммоль/л). ◊ Повышенное базальное содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) (у 97% больных - более чем в 2 раза).

• Гастриномы (синдром Золлингера-Эллисона).

◊ Избыточная концентрация гастрина в крови (G-17 в 80% случаев, G-34

в 20%).

◊ Повышенная кислотность желудка (pH желудочного сока более 2,5 исключает диагноз гастриномы).

• Випомы (синдром Вернера-Моррисона).

◊ Биохимический анализ крови (гипокалиемия, гипохлоремия, гипергликемия).

◊ Гормональный анализ крови - повышение концентрации вазоинтести-нального пептида и его предшественников (гистидина, метионина).

Инструментальные исследования

При подозрении на тот или иной вид НЭО обычно необходимо проведение:

• эзофагогастродуоденоскопии;

• колоноскопии;

• ректосигмоскопии;

• эндоУЗИ ЖКТ с визуализацией поджелудочной железы (особенно чувствительный метод диагностики поражения поджелудочной железы);

https://t.me/medicina_free

• УЗИ печени;

• мультиспиральной КТ органов брюшной полости;

• МРТ органов брюшной полости (имеет преимущества по сравнению с КТ);

• сканирования с меченым октреотидом (обнаружение соматостатиновых рецепторов в опухолях);

• ПЭТ-КТ или ПЭТ-МРТ с различными конрастными веществами в зависимости от вида опухоли (например, при диагностике карциноидных опухолей используют предшественник серотонина 11-С-5-НТР, который накапливается в первичном очаге, а также в метастазах).

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

• В плане проведения дифференциальной диагностики может понадобиться консультация гастроэнтеролога.

• Для решения вопроса о дальнейшем ведении пациента - консультация хирурга, онколога, химиотерапевта (при злокачественном характере опухоли).

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Карциноидный синдром тяжелого течения. НЭО двенадцатиперстной кишки. Синдром Золлингера-Эллисона. Опухоль поджелудочной железы (гастрино-ма). Метастатическое поражение левой доли печени.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

• Ликвидация первичной опухоли и ее метастазов (если они есть).

• Нормализация гормональной продукции и регресс клинической симптоматики.

Показания к госпитализации

• Проведение диагностических мероприятий.

• Тяжелое состояние пациента.

• Необходимость выполнения хирургического лечения.

Немедикаментозное лечение

Для лечения НЭО используют современные немедикаментозные методы терапии.

• Эмболизация печеночной артерии (поливиниловыми алкогольсодержащими микросферами) - эффективна при метастазах в печень, улучшает состояние 40-90% пациентов на средний период 10-15 мес. Метод непростой, существуют протоколы ведения больных, необходима определенная медикаментозная подготовка к процедуре. Побочные эффекты (до 10% случаев) включают печеночные абсцессы, почечную недостаточность, некрозы желчного пузыря и тонкой кишки, однако если у конкретного пациента достигнут положительный эффект, процедуру можно повторить при ухудшении состояния.

• Печеночная химиоэмболизация - окклюзия печеночной артерии с проведением локальной цитотоксической химиотерапии. Метод паллиативный,

однако дает положительный результат у 63% пациентов, улучшает состояние в среднем на два года.

• Метод печеночной радиоэмболизации, когда для окклюзии печеночной артерии вводят микросферы, содержащие радиоизотопы, паллиативный метод лечения, однако, облегчает симптомы и замедляет рост опухоли.

• Метод радионуклидной терапии пептидных рецепторов с использованием радио-меченных аналогов соматостатина. Этот метод можно применять только при НЭО с обнаруженными при сканировании соматостатиновыми рецепторами. Применяется у пациентов с высокой распространенностью процесса, не подлежащих хирургическому лечению, стабилизация заболевания достигается после процедуры у 35% больных, регресс опухоли - у 10%.

Медикаментозное лечение

В лечении НЭО используют медикаментозную терапию интерфероном, аналогами соматостатина и химиотерапию, в том числе ингибитор mTOR эверолимус и ингибитор тирозинкиназ сунитиниб. Выбор тактики лечения зависит от вида и характеристик НЭО.

• Интерферон используют в дозах 3-9 МЕ три раза в неделю, применение более высоких доз не дает повышения эффективности препарата. Согласно анализу сводных данных об эффективности интерферона в лечении больных с НЭО, среди больных с карциноидными опухолями улучшение биохимических показателей отмечают в 42% случаев, регресс опухоли - в 14% случаев; среди больных с панкреатическими НЭО биохимическое улучшение достигают в 51% случаев, регресс опухоли - в 12%. Лечение интерфероном показано при опухолях с низкой пролиферативной активностью как лечение первой или второй линии после химиотерапии. Побочные эффекты возникают достаточно часто: лихорадочное состояние (89%), потеря массы тела (59%), слабость (51%), депрессия (50%). Существует также риск развития гепа-тотоксичности, аутоиммунных заболеваний и появления нейтрализующих антител. При клинически манифестированных НЭО интерферон используют совместно с аналогами соматостатина, хотя проведенные рандомизированные исследования не подтвердили повышение эффективности лечения сочетанием этих двух препаратов по сравнению с монотерапией.

• Аналоги соматостатина (пролонгированные формы) успешно применяют в лечении НЭО, так как соматостатиновые рецепторы представлены как в первичных опухолях, так и в их метастазах. Применение октреотида значительно улучшает состояние больного, способствуя существенному снижению гормональной секреции опухоли: при випомах - в 89% случаев, при глюкагономах - до 75% случаев, при инсулиномах - до 50-60% случаев. Клинически это проявляется в уменьшении или прекращении диареи у 40-60% больных, что приводит к улучшению качества жизни. На фоне применения аналогов соматостатина отмечается стабилизация размеров опухоли у 50-70%, в крупном исследовании PROMID было показано увеличение среднего времени до прогрессии опухоли с 2-5 мес до 14,3 мес, а также увеличение общей выживаемости на фоне лечения аналогами соматостатина. В 2013 г. были представлены данные исследования II фазы, которое позволяет предположить повышение

https://t.me/medicina_free

эффективности терапии аналогами соматоста-тина после добавления эверолимуса, среднее время до прогрессии опухоли увеличивалось до 16,3 мес.

• Химиотерапия показана в первую очередь для лечения низкодифференциро-ванных быстрорастущих (более 25% от исходного объема) метастатических опухолей, биологический ответ отмечают в 20-69% случаев. В лечении высо-

кодифференцированных (особенно панкреатических) НЭО, обладающих медленными темпами роста, химиотерапия имеет ограниченное значение, ее применяют в случае отсутствия эффекта от других видов лечения. В исследовании III фазы с целью оценки эффективности сунитиниба в лечении некура-бельных НЭО было отмечено увеличение периода до прогресии опухоли с 5,5 до 11,4 мес по сравнению с плацебо. Химиотерапевтические препараты, используемые в лечении НЭО, представлены в табл. 14.20.

Таблица 14.20. Препараты, использующиеся для химиотерапии при нейроэндокринных опухолях

Вид терапии	Вид опухоли
Стрептозоцин + доксорубицин	Высокодифференцированные панкреатические НЭО
Ломустин, стрептозоцин + фторурацил (5-фторурацил•)	Генерализованные НЭО
Этопозид + цисплатин	Низкодифференцированные, агрессивные НЭО, панкреатические опухоли, карциноидные опухоли *(foregut)*
Сунитиниб	Нерезектабельные или метастатические, высокодифференци-рованные НЭО поджелудочной железы у взрослых с прогрес-сированием заболевания
Эверолимус	Распространенные и/или метастатические НЭО ЖКТ, легкого и поджелудочной железы

Симптоматическая терапия также зависит от вида НЭО (табл. 14.21). При кар-циноидных опухолях используют блокаторы серотониновых/гистаминовых рецепторов, однако применение их дает симптоматическое улучшение, но не предупреждает и не останавливает развитие изменений в сердце.

Таблица 14.21. Специфическая медикаментозная терапия для некоторых нейроэндокринных опухолей

Вид опухоли	Вид терапии
Карциноидные опухоли	Аналоги соматостатина, если результаты сканирования с октреотидом положительные. Интерферон, если рецепторы к соматостатину не обнаружены. Антагонисты гистамина. Ципрогептадин, никотинамид
Инсулинома	Диазоксид. Частое дробное углеводистое питание. Внутривенное введение раствора декстрозы при отсутствии возможности перорального питания. Аналоги соматостатина, если результаты сканирования с октреотидом положительные
Гастринома	Ингибиторы протоновой помпы в высоких дозах
Глюкагонома	Высокие дозы аналогов соматостатина. Антикоагулянтная терапия, так как есть проявления тромбофилии. Инсулинотерапия для коррекции диабета
Випома	Высокие дозы аналогов соматостатина. Массивная интравенозная регидратация для ликвидации обезвоживания. Компенсация солевых потерь (калий, бикарбонаты)
Соматостатинома	Панкреатические ферменты. Инсулинотерапия для коррекции диабета
Нефункционирую-щие опухоли	Аналоги соматостатина, если результаты сканирования с октреотидом положительные

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение - оптимальный и наиболее эффективный метод терапии. По данным Национального института рака (США), в группе больных, радикально прооперированных по поводу НЭО, десятилетняя выживаемость составила 94%, метастатическое поражение печени было отмечено лишь в 3% случаев. Однако в 65-70% случаев НЭО носит злокачественный характер, и на момент первичного обращения к врачу уже есть метастазы в печень и другие органы.

Кроме того, проводят паллиативное хирургическое лечение (удаление части опухоли) с целью ликвидации патологического сдавления опухолью окружающих органов и тканей, пятилетняя выживаемость пациентов после паллиативной резекции опухоли составляет 63%.

Если возможно, проводят хирургическое удаление метастазов в печень и лимфатические узлы. При поражении печени один из методов лечения - трансплантация печени, через год выживаемость составляет 53%. Применяют также метод криохирургии, если поражено менее 40% печени: в каждый метастатический очаг вводят криопробы, вызывающие локальный некроз опухоли. В большинстве случаев лечение метастатического процесса при НЭО невозможно без дополнительного медикаментозного лечения.

Применяют и симптоматическое хирургическое лечение - при карциноидном синдроме в тяжелых случаях показано протезирование сердечных клапанов.

Показания к консультации других специалистов

Ведение пациентов осуществляют эндокринологи и хирурги совместно с онкологами, при необходимости - с радиологами и химиотерапевтами.

Примерные сроки нетрудоспособности

Пациенты с клиническими проявлениями НЭО в подавляющем большинстве случаев нетрудоспособны. Восстановление трудоспособности зависит от характеристик НЭО, доброкачественности или злокачественности распространения опухоли, радикальности выполнения хирургической операции и т.д.

Дальнейшее ведение

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

После радикально выполненного лечения (если это возможно) пациенты должны находиться под динамическим наблюдением, необходимо проводить регулярное (один раз в 3-6-12 мес) обследование с целью исключения рецидивов и метастазов (гормональное обследование, УЗИ печени, по показаниям - КТ/МРТ органов брюшной полости).

ПРОГНОЗ

При обнаружении карциноидной опухоли до появления клинической картины карциноидного синдрома пятилетняя выживаемость составляет в целом 50%, после появления клинической симптоматики - 30-47% (появление симптомов часто служит признаком более поздней стадии заболевания). Более подробно данные представлены в табл. 14.22 и 14.23.

Таблица 14.22. Частота метастазов у пациентов с карциноидным синдромом в зависимости от локализации опухоли [Modin et al., 2003]

Локализация опухоли	% от всех карци-ноидов	Частота метастазов, %	
		регионарных	отдаленных
Легкие	25,3	5,2	0,5
Тонкая кишка	28,2	35,9	22,4

Окончание табл. 14.23

Локализация опухоли	% от всех карци-ноидов	Частота метастазов, %	
		регионарных	отдаленных
Аппендикс	2,4	28,9	9,9
Толстая кишка	7,6	25,8	29,5
Прямая кишка	18,5	2,2	1,7
Желудок	5,9	3,1	6,5
Яичник	1,4	5,2	0,5

Таблица 14.23. Пятилетняя выживаемость пациентов с карциноидным синдромом в зависимости от локализации опухоли и наличия метастазов [Modin et al., 2003]

Локализация опухоли	Пятилетняя выживаемость, %		
	без метастазов	с метастазами	
		регионарными	отдаленными
Легкие	81,1	76,7	25,6
Тонкая кишка	59,9	72,8	50
Аппендикс	80,8	88,1	9,6
Толстая кишка	76	71,6	30
Прямая кишка	90,8	48,9	32,3
Желудок	69,1	Нет данных	21,2
Яичник	90,9	Нет данных	28,3

При хирургическом удалении гастриномы без метастазов в печени пятилетняя выживаемость составляет 50%, при метастазах в печень - 30%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орлова Р.В., Новик А.В. Современные подходы лекарственного лечения генерализованных форм нейроэндокринных опухолей. Симптоматическая терапия синдромов при нейроэндокринных неоплазиях // Практическая онкология. - 2005. - Т. 6, №4. - С. 240-246.

2. Artale S., Giannetta L., Cerea G. Treatment of metastatic neuroendocrine carcinomas based on WHO classification // Anticancer Res. - 2005. - Vol. 25. - P. 4463-4469.

3. Bison S.M., Konijnenberg M.W., Melis M., Pool S.E., Bernsen M.R., Teunissen J.J., Kwekkeboom D.J., de Jong M. Peptide receptor radionuclide therapy using radiolabeled somatostatin analogs: focus on future developments // Clin. Transl. Imaging. - 2014. -

Vol. 2. - P. 55-66.

4. Cives M., Strosberg J. An Update on Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors // Oncology (Williston Park). - 2014 Sep 15. - Vol. 28 (9).

5. Hemminki K., Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden // Cancer. - 2001. - Vol. 92. - P. 2204-2210.

6. Karakaxas D., Gazouli M., Liakakos T., Vaiopoulou A., Apessou D., Papaparaskeva K., Patapis P., Dervenis C. Pancreatic neuroendocrine tumors: current opinions on a rare, but potentially curable neoplasm // Eur.J. Gastroenterol. Hepatol. - 2014 Aug. - Vol. 26 (8). -

P. 826-835.

7. Karampelas I. N., Syrigos K. N., Saif M. W. Targeted agents in treatment of neuroendocrine tumors of pancreas // JOP. - 2014 Jul 28. - Vol. 15 (4). - P. 351-353.

8. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D., Lloyd R.V., Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A review of Nomenclature, Grading, and Staging

Systems // Pancreas. - 2010. - Vol. 39. - P. 707-712.

9. Strosberg J.R., Benson A.B., Huynh L., Duh M.S., Goldman J., Sahai V., Rademaker A.W., Kulke M.H. Clinical Benefits of Above-Standard Dose of Octreotide LAR in Patients With Neuroendocrine Tumors for Control of Carcinoid Syndrome Symptoms: A Multicenter

Retrospective Chart Review Study // Oncologist. - 2014 Sep. - Vol. 19 (9). - P. 930- 936.

10. Triavis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., Nicholson AG. WHO classification of tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. - Lyon: IARC; 2015.

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

https://t.me/medicina_free

Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А.

СИНОНИМЫ

Гипоталамический несахарный диабет, гипофизарный несахарный диабет, ней-рогипофизарный несахарный диабет, несахарное мочеизнурение.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Несахарный диабет - заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект секреции или действия вазопрессина и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи.

КОД ПО МКБ-10

• E23.2 Несахарный диабет.

• N25.1 Нефрогенный несахарный диабет.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность несахарного диабета в популяции по различным источникам составляет 0,004-0,01%.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика не разработана.

СКРИНИНГ

Скрининг не проводят. **КЛАССИФИКАЦИЯ**

В клинической практике различают три основных типа несахарного диабета:

• **центральный** (гипоталамический, гипофизарный), обусловленный нарушением синтеза или секреции вазопрессина;

• **нефрогенный** (почечный, вазопрессин-резистентный), который характеризуется резистентностью почек к действию вазопрессина;

• **первичная полидипсия:** нарушение, когда патологическая жажда (дипсо-генная полидипсия) или компульсивное желание пить (психогенная полидипсия) и связанное с этим избыточное потребление воды подавляют физиологическую секрецию вазопрессина, в итоге приводя к характерной симптоматике несахарного диабета, при этом при дегидратации организма синтез вазопрессина восстанавливается.

Также выделены и другие, более редкие типы несахарного диабета:

• **гестагенный,** связанный с повышенной активностью фермента плаценты - аргининаминопептидазы, разрушающей вазопрессин;
• **функциональный:** возникает у детей первого года жизни и обусловлен незрелостью концентрационного механизма почек и повышенной активностью фосфодиэстеразы 5-го типа, что приводит к быстрой деактивации рецептора к вазопрессину и низкой продолжительности действия гормона;

• **ятрогенный:** к этому типу относят применение диуретиков, выполнение рекомендаций потребления больших объемов жидкости.

По тяжести течения:

• легкая форма - выделение до 6-8 л/сут без лечения;

• средняя - выделение 8-14 л/сут без лечения;

• тяжелая - выделение более 14 л/сут без лечения. По степени компенсации:

• компенсация - при лечении жажда и полиурия в целом не беспокоят;

• субкомпенсация - при лечении бывают эпизоды жажды и полиурии в течение дня, оказывающие влияние на повседневную деятельность;

• декомпенсация - жажда и полиурия сохраняются и при лечении заболевания и оказывают существенное влияние на повседневную деятельность.

ЭТИОЛОГИЯ

• Центральный несахарный диабет. ◊ Врожденный.

◊ Семейный:

- аутосомно-доминантный;

- DIDMOAD-синдром (сочетание СД и несахарного диабета, атрофии дисков зрительных нервов и нейросенсорной тугоухости - *Diabetes Insipidus, Diabetes Mellius, Optic atrophy, Deafness*). ◊ Нарушение развития мозга - септо-оптическая дисплазия. ◊ Приобретенный:

- травма (нейрохирургические операции, черепно-мозговая травма);

- опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома и др.);

- метастазы в гипофиз опухолей других локализаций;

- гипоксическое/ишемическое повреждение мозга;

- лимфоцитарный нейрогипофизит;

- гранулема (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз);

- инфекции (врожденные цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

энцефалит, менингит); - сосудистая патология (аневризма, мальформации сосудов); - идиопатический.
• Нефрогенный несахарный диабет. ◊ Врожденный.

◊ Семейный:

- Х-связанное наследование (дефект гена V2-рецептора); - аутосомно-рецессивное наследование (дефект гена AQP-2). ◊ Приобретенный:

- осмотический диурез (глюкозурия при СД);

- метаболические нарушения (гиперкальциемия, гипокалиемия);

- ХПН;

- постобструктивная уропатия;

- ЛС (литий, демеклоциклин);

- вымывание электролитов из интерстиция почки;

- идиопатический.

• Первичная полидипсия.

◊ Психогенная - дебют или проявление неврозов, маниакального психоза

или шизофрении. ◊ Дипсогенная - патология центра жажды гипоталамуса.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез центрального несахарного диабета: нарушение секреции или действия вазопрессина на V2-рецептор (рецептор к вазопрессину 2-го типа) главных

клеток собирательных трубочек приводит к тому, что не происходит «встраивания» вазопрессин-чувствительных водных каналов (аквапоринов 2) в апикальную клеточную мембрану, и, следовательно, нет реабсорбции воды. При этом вода в большом количестве теряется с мочой, вызывая обезвоживание и, как следствие, жажду.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные проявления несахарного диабета - выраженная полиурия (выделение мочи более 2 л/м² в сутки или 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых), полидипсия (порядка 3-18 л/сут) и связанные с ними нарушения сна. Характерно предпочтение простой холодной/ледяной воды. Могут быть сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения. Аппетит, как правило, снижен. Систолическое АД может быть нормальным или немного пониженным при характерном повышении диастолического АД. Тяжесть заболевания, т.е. выраженность симптомов, зависит от степени нейросекреторной недостаточности. При частичном дефиците вазопрессина клиническая симптоматика может быть не столь отчетлива и проявляться только в условиях питьевой депривации или избыточной потери жидкости (походы, экскурсии, жаркая погода). В связи с тем, что глюкокортикоиды необходимы почкам для выделения воды, не содержащей электролитов, симптомы центрального несахарного диабета могут маскироваться сопутствующей надпочечниковой недостаточностью, и в таком случае назначение терапии глюкокортикоидами приводит к манифестации/усилению полиурии.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо уточнять длительность и стойкость симптомов у пациентов, наличие полидипсии, полиурии, ранее выявленных нарушений углеводного обмена и наличие СД у родственников.

Физикальное обследование

При осмотре могут быть обнаружены симптомы дегидратации: сухость кожи и слизистых оболочек. Систолическое АД нормальное или немного пониженное, диастолическое АД повышено.

Лабораторные исследования

Для несахарного диабета характерно увеличение осмоляльности крови, гипер-натриемия, постоянно низкие осмоляльность (<300 мОсм/кг) или относительная плотность мочи (<1005 г/л). Для первичной полидипсии - снижение осмоляльно-сти крови и гипонатриемия на фоне такой же низкой осмоляльности и относительной плотности мочи. Необходимо проведение клинического анализа мочи, а также определение концентрации калия, кальция, глюкозы, мочевины и креатинина в биохимическом анализе крови для исключения воспалительных заболеваний почек и наиболее частых электролитно-метаболических причин возникновения нефрогенного несахарного диабета.

Показано генетическое исследование при подозрении на наследственный характер заболевания.

Инструментальные исследования

• МРТ головного мозга для диагностики причин центрального несахарного диабета (опухоли, инфильтративные заболевания, гранулематозные заболевания гипоталамуса и гипофиза и т.д.).

При нефрогенном несахарном диабете:

• динамические тесты состояния функции почек (СКФ, сцинтиграфия почек и др.);

• УЗИ почек.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Точная дифференциальная диагностика основных трех форм несахарного диабета принципиальна для выбора лечения, а также дальнейшего поиска возможной причины заболевания и патогенетического лечения. В ее основе лежат три этапа.
• *На первом этапе* подтверждают наличие гипотонической полиурии - выделение мочи более 2 л/м² в сутки или 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых с относительной плотностью менее 1005 г/л или осмоляльностью менее 300 мОсм/кг.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• *На втором этапе* проводят пробу с сухоедением (исключение первичной полидипсии) и десмопрессиновый тест (для разделения центрального и нефрогенного типов несахарного диабета).

• *На третьем* - поиск причин, вызвавших заболевание.

Протокол классической пробы с сухоедением (дегидратационный тест) по G.L. Robertson (для подтверждения несахарного диабета) *Исходные действия:*

• взять кровь на осмоляльность и натрий;

• собрать мочу для определения объема и осмоляльности;

• взвесить больного;

• измерить АД и пульс.

В дальнейшем через равные промежутки времени в зависимости от состояния больного через 1 или 2 ч повторять эти действия.

Во время пробы: больному не разрешается пить, желательно также ограничение пищи (по крайней мере, в течение первых 8 ч проведения пробы); при кормлении пища не должна содержать много воды и легкоусвояемых углеводов, можно вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса, рыбы.

Пробу прекращают при:

• потере более 3-5% массы тела;

• невыносимой жажде;

• при объективно тяжелом состоянии пациента;

• повышении натрия и осмоляльности крови выше границ нормы;

• повышении осмоляльности мочи более 650 мОсм/л.

Проведение пробы с сухоедением в амбулаторных условиях

Только для пациентов в стабильном состоянии, с подозрением на наличие полидипсии и выделяющих до 6-8 л/сут. Цель - получение наиболее концентрированной (последней) порции мочи.

Методика проведения

• Попросить больного полностью ограничить прием жидкости в течение того времени, которое он сможет выдержать. Наиболее удобно начало ограничения за несколько часов до сна и во время ночного сна.
• Пациент собирает пробы мочи при возникновении естественной необходимости мочеиспускания ночью и при пробуждении, при этом на анализ приносится только самая последняя порция, поскольку она будет в условиях полного ограничения жидкости являться самой концентрированной.

• До проведения анализа мочу хранят в закрытом виде в холодильнике.

• Пробу может прекратить сам пациент, руководствуясь своим самочувствием, тогда для анализа он приносит самую последнюю порцию мочи до возобновления питья.

• В последней порции мочи определяется осмоляльность/осмолярность: показатель, превышающий 650 мОсм/кг, позволяет исключить любой генез несахарного диабета.

Проведение десмопрессинового теста (для дифференциальной диагностики центральной и нефрогенной форм несахарного диабета) по G.L. Robertson

Проводится пациентам после исключения полидипсии, оптимально после пробы с сухоедением. *Методика проведения:*

• попросить больного полностью опорожнить мочевой пузырь;

• ввести 2 мкг десмопрессина в/в, в/м или п/к, или 10 мкг интраназально, или 0,1 мг таблетированного десмопрессина под язык до полного рассасывания, или 120 мкг десмопрессина в виде таблеток подъязычных;

• пациенту разрешается есть и пить (объем выпиваемой жидкости не должен превышать объема выделенной мочи во время фазы дегидратации);

• через 2 и 4 ч собрать мочу для определения объема и осмоляльности;

• на следующее утро взять кровь для определения натрия и осмоляльности, собрать мочу для определения объема и осмоляльности.

У большинства пациентов функциональное состояние центра жажды полностью сохранено, в связи с чем нормонатриемия и нормальная осмоляльность крови поддерживаются путем потребления жидкости, адекватной потерям. Биохимические изменения становятся очевидными только при ограничении доступа больных к воде и при патологии центра жажды. Таким пациентам для подтверждения диагноза «несахарный диабет» (т.е. исключения психогенной и дипсогенной полидипсии) необходимо проведение пробы с сухоедением. Во время дегидратации, несмотря на уменьшение объема циркулирующей крови, снижение клубочковой фильтрации и повышение осмоляльности и натрия крови, полиурия сохраняется, концентрация мочи и ее осмоляльность почти не возрастают (относительная плотность мочи 1000-1005 г/л, осмоляльность мочи ниже осмоляльности плазмы, т.е. ниже 300 мОсм/кг). Это приводит к развитию симптомов обезвоживания: сухости губ и слизистой рта, резкой общей слабости, тахикардии, гипотензии, коллапсу. По мере нарастания дегидратации организма появляются также головная боль, тошнота, рвота, которая усугубляет дефицит жидкости и электролитов, лихорадка, сгущение крови с повышением концентрации натрия, гемоглобина, остаточного азота, количества эритроцитов. Возникают судороги, психомоторное возбуждение.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИЯМ СПЕЦИАЛИСТОВ

При подозрении на наличие патологических изменений гипоталамо-гипофизарной области показаны консультации нейрохирурга и офтальмолога; при обнаружении патологии мочевыводящей системы - уролога, а при подтверждении психогенного варианта полидипсии необходимо направление на консультацию к психиатру/психоневрологу. При подозрении на развитие центрального

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

несахарного диабета в рамках DIDMOAD-синдрома проводится дополнительное обследование на наличие СД, обследование у офтальмолога для исключения атрофии зрительных нервов, ЛОРа - нейросенсорной тугоухости.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Центральный несахарный диабет средней степени тяжести, медикаментозная компенсация.

ЛЕЧЕНИЕ

При подтвержденном несахарном диабете необходимо установить свободный (в соответствии с потребностью/жаждой) питьевой режим.

При центральном несахарном диабете назначают синтетический аналог вазо-прессина - десмопрессин. Десмопрессин активирует только V2-рецепторы вазо-прессина главных клеток собирательных канальцев почек. По сравнению с вазо-прессином десмопрессин обладает менее выраженным действием на гладкие мышцы сосудов и внутренних органов, обладая большей антидиуретической активностью, а также более устойчив к ферментативному разрушению (в том числе и для арги-нинаминопептидазы плаценты, т.е. его можно применять при гестагенном типе несахарного диабета), что обусловлено изменениями в структуре молекулы.

В настоящее время десмопрессин выпускается в различных фармацевтических формах. Препарат применяют 2-3 раза в сутки в начальной дозе 0,1 мг для таблеток, 60 мкг для таблеток подъязычных, или 1-2 раза в сутки в начальной дозе 10 мкг (1 доза) для интраназального дозированного спрея и 5-10 мкг (1-2 капли) для интраназальных капель. Затем дозу препарата изменяют до достижения оптимальной - минимальной (для каждой отдельной лекарственной формы десмопрессина) для контроля избыточной жажды и полиурии. для контроля избыточной жажды и полиурии.
Лечение врожденного нефрогенного несахарного диабета проводят с помощью тиазидных диуретиков [гидрохлоротиазид (гипотиазид•) 50-100 мг/сут] и НПВС (индометацин 25-75 мг/сут, ибупрофен 600-800 мг/сут) или комбинацией этих препаратов. При приобретенном нефрогенном несахарном диабете в первую очередь проводят лечение сопутствующего заболевания.

Дальнейшее ведение

В связи с тем, что терапию десмопрессином в основном подбирают по самочувствию пациента, компенсация заболевания зависит от функциональной сохранности центра жажды. При этом рекомендуют периодическое определение осмо-ляльности плазмы крови и/или концентрации натрия крови, измерение АД, определение наличия отеков для исключения передозировки/недостаточности препарата. Наиболее тяжелые пациенты - больные с нарушениями чувства жажды. Питьевой режим при адипсическом варианте таких нарушений рекомендуют или фиксированный, или зависящий от объема выделенной мочи. При выраженном дипсогенном компоненте несахарного диабета (НЕ при первичной полидипсии!) возможно также прерывистое назначение десмопрессина, т.е. с периодическим пропуском дозы препарата для предупреждения развития водной интоксикации. Отсутствие патологии гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ при центральной форме несахарного диабета не отрицает необходимости повторного проведения исследования в динамике.

Целесообразна оценка МРТ через 1, 3 и 5 лет при условии отсутствия отрицательной динамики со стороны неврологической симптоматики и полей зрения, так как центральный несахарный диабет может предшествовать обнаружению опухолей гипоталамо-гипофизарной области на несколько лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения // Лечащий врач. - 2006. - №10. - С. 44-51.
2. Jane J.A., Vance M.L., Laws E.R. Neurogenic diabetes insipidus // Pituitary. - 2006.

3. Robertson G.L. Diabetes insipidus // Endocrinology Metab. Clin. N. Am. - 1995. - Vol. 24. - P. 549-572.

4. Robinson A.G., Verbalis J.G. The posterior pituitary // Williams textbook of endocrinology; ed. by P.R. Larsen, H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky. - 10th ed. - Philadelphia, 2003. - P. 281-330.

5. Пигарова Е.А. Глава 13. Заболевания нейрогипофиза. Клиническая нейроэндо-кринология / Под ред. И.И. Дедова. - М.: УП Принт, 2011. - С. 239-256.

ПРОЛАКТИНОМА

Романцова Т.И.

ОБЩЕПРИНЯТОЕ НАЗВАНИЕ, СИНОНИМЫ, КОД ПО МКБ-10, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пролактинома, синоним - пролактин-секретирующая аденома гипофиза. Код по МКБ-10: E22.1. Гиперпролактинемия.

Пролактинома - опухоль (аденома) гипофиза, вырабатывающая пролактин. Пролактиномы - доброкачественные образования (в литературе описаны единичные случаи малигнизации). Основным проявлением пролактином является нарушение функции репродуктивной системы, при больших размерах аденомы - неврологическая симптоматика.

Классификация гиперпролактинемического гипогонадизма - см. «Синдром гиперпролактинемии».

ОСНОВНЫЕ ЧЕРТЫ БОЛЕЗНИ

Пролактиномы, как и подавляющее большинство новообразований гипофиза, имеют моноклональную природу и возникают в результате генетических нарушений в примордиальной (слово *«primordialis»* в переводе с латинского обозначает «первоначальный») стволовой клетке в период ее дифференцировки. В дальнейшем происходит опухолевая трансформация клетки с последующей клональной экспансией, что приводит к образованию аденомы.

Во время индукции онкогенеза мутация, возникшая спонтанно, или активирует какой-либо протоонкоген, или подавляет ген-супрессор опухолевого роста. Мутации могут подвергнуться не только стволовые клетки, но и зрелые. При этом иногда происходит частичная дедифференцировка лактотрофов (клетки, вырабатывающие пролактин) без значительных иммуногистохимических изменений. В результате возникает клон аденоматозных клеток, обладающих особыми свойствами. Последующий рост и клональная экспансия этих клеток происходят под влиянием гипоталамических гормонов, паракринных факторов роста, а также вследствие нарушения баланса между ними.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В редких случаях пролактиномы могут быть одним из проявлений наследственно обусловленного заболевания - синдрома МЭН-1 либо диагностироваться в рамках семейных изолированных пролактином.

Симптоматика, обусловленная повышением уровня пролактина в сыворотке крови и наличием опухолевого процесса в гипоталамо-гипофизарной зоне, изложена в разделе «Синдром гиперпролактинемии».

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Пролактиномы составляют наиболее распространенную группу гипофизарных опухолей (порядка 40% всех гормонально-активных новообразований гипофиза). Среди взрослого населения пролактиному диагностируют в 100 случаях из 1 000 000. В первую очередь заболеванию подвержены женщины репродуктивного возраста. В группе пациентов моложе 50 лет количество женщин превышает число мужчин в 10 раз. Однако в пожилом возрасте женщины и мужчины болеют одинаково часто. У детей пролактиномы возникают реже. Они составляют 50% всех опухолей гипофиза, обнаруженных в детском возрасте.

ПРОФИЛАКТИКА

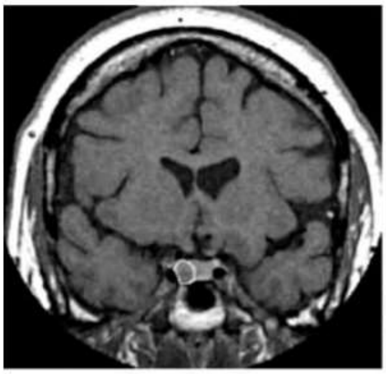
Специфической профилактики гипофизарных опухолей не существует.

КЛАССИФИКАЦИЯ

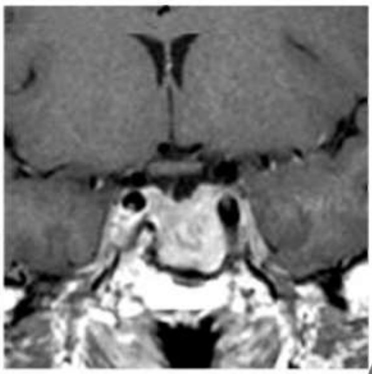
Классификация пролактином по размеру (рис. 14.5):

• микропролактинома, если диаметр опухоли составляет менее 10 мм;

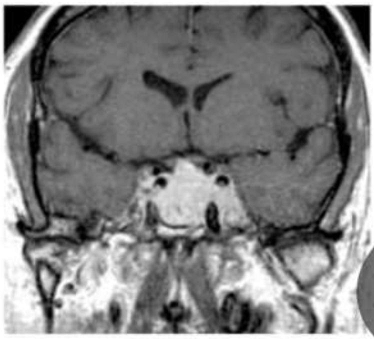
• макропролактинома, если диаметр опухоли от 10 мм и более.



А



Б



В

Рис. 14.5. Пролактин-секретирующие аденомы гипофиза, магнитно-резонансной томограммы: А - микроаденома; Б - макроаденома с параселлярным ростом; В - макроаденома с супрапараселлярным ростом

ДИАГНОСТИКА

Необходимые диагностические исследования подробно описаны в разделе «Синдром гиперпролактинемии».

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА

Гиперпролактинемический гипогонадизм. Макроаденома гипофиза с супраселлярным ростом без нарушения зрительных функций. Вторичная аменорея. Первичное бесплодие.

СКРИНИНГ

Всем пациентам с нарушением функций репродуктивной системы и неоднократно зафиксированным повышением содержания пролактина в сыворотке крови необходимо проведение МРТ головного мозга (при исключении причин вторичной гиперпролактинемии).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

• Нормализация уровня пролактина в сыворотке крови.

• Достижение регрессии либо стабилизация роста аденомы.

• Устранение проявлений гиперпролактинемического гипогонадизма, восстановление фертильности.

Показания к госпитализации

• Первичное выявление опухоли гипофиза.

https://t.me/medicina_free

• Подозрение на прогрессирующий рост пролактиномы.

Медикаментозное лечение

При лечении пролактин-секретирующих опухолей в первую очередь применяют агонисты дофамина, использование которых позволяет нормализовать уровень пролактина, добиться восстановления менструального цикла и фертильной функции у 85-92% женщин репродуктивного возраста. Лечение агонистами дофамина нормализует уровень пролактина и функцию гонад у 80% мужчин. На фоне медикаментозного лечения у 62% больных происходит уменьшение размеров опухоли (рис. 14.6).

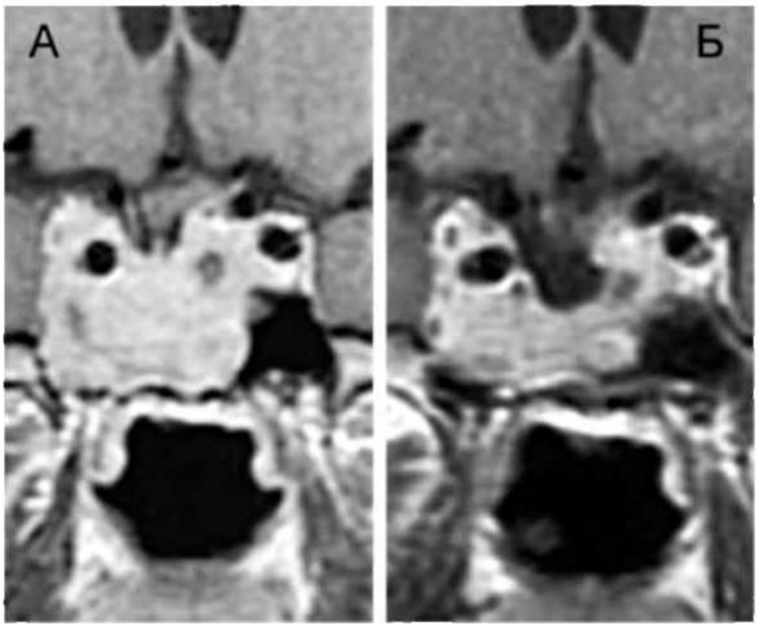


Рис. 14.6. Макропролактинома с компрессией хиазмы и прорастанием в кавернозные синусы: А - до лечения; Б - через 6 мес терапии агонистами дофамина

Вероятность и степень опухолевой регрессии зависят от чувствительности организма пациента к препарату, дозы ЛС, вида агониста дофамина, а также от длительности лечения. Применение пролонгированных дофаминомиметиков (каберголин, хинаголид) позволяет получить максимальный лечебный эффект. Положительную динамику иногда наблюдают по истечении нескольких недель после начала медикаментозной терапии. Однако, несмотря на это, пациенты нуждаются в длительном лечении (не менее нескольких лет).

Основные схемы терапии

Для лечения используют агонисты дофамина.

• Бромокриптин принимают внутрь во время еды по 0,625 мг на ночь; в течение первой недели дозу увеличивают до 2,5 мг. При необходимости производят дальнейшее увеличение дозы на 2,5 мг еженедельно, контролируя при этом уровень пролактина в сыворотке крови. Максимальная доза препарата не должна превышать 12,5 мг в сутки.

• Хинаголид применяют внутрь: первые 3 дня по 25 мкг 1 раз в сутки перед сном с небольшим количеством пищи, затем каждые 3 дня постепенно повышают дозу на 25 мкг. Через неделю суточная доза составляет 75 мкг. При необходимости производят дальнейшее увеличение дозы на 7,5 мкг ежемесячно, контролируя концентрацию пролактина в сыворотке крови. Максимальная доза препарата не должна превышать 150-300 мкг/сут.

• Каберголин является наиболее предпочтительным препаратом при лечении пролактином, в том числе в случаях гигантских опухолей (размер от 40 мм). Каберголин принимают внутрь 2 раза в неделю по 0,25-0,5 мг вечером во время еды. При необходимости дальнейшее увеличение дозы производят на 0,5 мг ежемесячно, контролируя концентрацию пролактина в сыворотке крови. Максимальная доза препарата не должна превышать 4 мг в неделю (по 2 мг 2 раза в неделю).

Пролактинома и беременность

Восстановление фертильности и, как следствие, наступление беременности считается одной из важнейших целей лечения пролактин-секретирующих опухолей гипофиза. Если во время применения агонистов дофамина наступила беременность, прием препаратов прекращают. Выраженное повышение содержания эстрогенов может способствовать прогрессии роста опухоли, что проявляется возникновением и усилением головных болей, а также нарушением зрения. Клинически значимая прогрессия роста в период беременности наблюдается у 2,7% больных с микроаденомами, у 22,9% больных с не леченными ранее макроаденомами и у 4,8% больных с макропролактиномами, которым исходно проводилась патогенетическая медикаментозная терапия.

При беременности проводить МРТ головного мозга нежелательно. Поэтому женщинам необходимы консультации невропатолога и офтальмолога в течение всего периода вынашивания плода. Любые вышеуказанные жалобы - повод для внеочередного визита к специалистам. Лучевая терапия и/или хирургическое лечение, выполненные до наступления беременности, полностью не устраняют риск дальнейшего роста опухоли, хотя и несколько снижают его.

Определение концентрации пролактина во время беременности нецелесообразно: у здоровых женщин, так же, как и у пациенток с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, содержание гормона достигает крайне высоких значений.

Пролактин влияет на синтез сурфактанта, поэтому превентивное назначение аго-нистов дофамина в течение всего срока вынашивания плода женщинам с опухолью гипофиза нельзя считать оправданным: нормопролактинемия, достигнутая таким способом, может спровоцировать развитие респираторного дистресс-синдрома у ребенка. Применение дофаминомиметиков обосновано только при подозрении на прогрессирующий рост опухоли (по данным неврологического статуса, клинической картины, результатам периметрии и оценке глазного дна). При отсутствии положительной динамики на фоне консервативного

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

лечения во время беременности пациенткам рекомендовано проведение МРТ головного мозга (без контраста) и срочное решение вопроса о нейрохирургическом вмешательстве. Прогноз беременности можно существенно улучшить применением дофаминергических

препаратов в течение года перед планируемым зачатием; во время такой терапии рекомендуется использовать барьерные контрацептивы. В ближайшие 1-2 мес после родов врачи назначают контрольную МРТ. Грудное вскармливание, как правило, не противопоказано. Подавление лактации в послеродовом периоде требуется лишь при явном увеличении опухолевой массы.

Оперативное вмешательство

Показания к хирургическому вмешательству:

• абсолютная непереносимость дофаминомиметиков;

• продолжающийся рост опухоли на фоне приема адекватных доз агонистов дофамина;

• отсутствие нормализации уровня пролактина, несмотря на применение ЛС.

В настоящее время при обнаружении дефектов полей зрения проведение операции не требуется, поскольку в большинстве случаев восстановление зрительных функций происходит на фоне медикаментозной терапии.

Наиболее распространенным способом нейрохирургического вмешательства, широко применяемым как при микропролактиномах, так и при макропролактино-мах, является транссфеноидальный доступ (через нос). Транскраниально выполняют удаление только больших опухолей с экстраселлярным ростом.

После проведения микроаденомэктомии содержание пролактина нормализуется за 24 часа у 80-90% больных, при этом вероятность рецидива составляет в среднем 17%. После операции по поводу макроаденомы концентрация пролактина снижается у 23-33% пациентов, а частота рецидивов достигает 80%.

Успех операции во многом определяется как опытом хирурга, так и свойствами опухоли. Предикторы успешного оперативного вмешательства: исходный уровень пролактина ниже 200 нг/мл, небольшой размер опухоли (до 10 мм), концентрация пролактина в первые дни после аденомэктомии в пределах 5-10 нг/мл и высокая плотность грануляции клеток опухоли по данным морфофункционального исследования.

Существует вполне определенный риск развития осложнений после транссфе-ноидальной аденомэктомии: гипопитуитаризм возникает примерно в 25% случаев, несахарный диабет - в 10-18%, а ликворея - в 3-5%. Повреждения внутренней сонной артерии и гипоталамических центров, прободение носовой перегородки, слепота и менингит наблюдаются редко, в среднем в 1-2% случаев. Вероятность летального исхода зависит от того, каким образом производят оперативное вмешательство, и составляет 0,9% для транссфеноидальной и 4-5% для транскраниальной аденомэктомии.

Хирургическое лечение часто сочетают с медикаментозной терапией, которую назначают как до, так и после удаления пролактиномы. Как правило, после операции существенно снижаются объем опухолевой ткани и концентрация пролактина в сыворотке крови, поэтому применение современных дофаминомиметиков может оказаться успешным даже при наличии в анамнезе резистентности к ним.

Лучевая терапия

Лучевую терапию не используют как основной метод лечения пролактином. Лучевую терапию проводят либо в случае отказа больных от оперативного вмешательства, либо при существовании противопоказаний к хирургическому лечению, например при тяжелых сопутствующих соматических патологиях. К основным недостаткам лучевой терапии можно отнести невысокую вероятность достижения нормопролактинемии (40-50%) и длительный (до 20 лет) период, предшествующий развитию желаемого эффекта, в течение которого пациенты вынуждены постоянно принимать агонисты дофамина. В связи с небольшой эффективностью,

а также высокой вероятностью развития осложнений (гипопитуитаризм, повреждение черепных нервов, повышенный риск инсультов, образование вторичных опухолей) лучевую терапию следует проводить не всегда даже в случае послеоперационных рецидивов.

Дальнейшее ведение, прогноз

Как правило, медикаментозная терапия назначается на длительный срок (иногда - пожизненно), хотя возможны спонтанные ремиссии заболевания. В период подбора оптимальной дозы дофаминомиметиков уровень пролактина в сыворотке крови определяют ежемесячно, после достижения нормопролактинемии - 1 раз в 6 мес. МРТ головного мозга обычно проводят 1 раз в год.

Учитывая возможность ремиссии, плановая отмена препаратов для контроля над содержанием пролактина возможна 1 раз в 2 года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г. А, Дзеранова Л.К. и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // Пробл. эндокринол. - 2013. - №6. - С. 19-26.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. -

М.: Триада, 2004. - 304 с.

3. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. и др. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. - М., 2007. - 56 с.

4. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al. Gudelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clin. Endocrinol. - 2006. - Vol. 65. - P.

265-273.

5. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol.

Metab. - 2009. - Vol. 23 (5). - P. 575-596.

https://t.me/medicina_free

6. Jillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G. et al. Advances in the treatment of prolactinomas // Endocrine Reviews. - 2006. - Vol. 27 (5). - P. 485-534.

7. Klibanski A. Prolactinomas // N. Engl. J. Med. - 2010. - Vol. 362 (13). - P. 1219- 1226.

8. Kars M., Dekkers O.M., Pereira A.M., Romijn J.N. Update in prolactinomas // Neth. J.

Med. - 2010. - Vol. 68 (3). - P. 104-112.

9. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol.

Metab. - 2011. - Vol. 96 (2). - P. 273-288.

10. Molitch M.E. Mamagement of pregnant patient with a prolactinoma // Eur.

J. Endocrinol. - 2015. - Vol. 172. - P. 205-213.

Глава 15. Болезни надпочечников

ИНЦИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКА

Бельцевич Д.Г.

Инциденталома надпочечника - опухоль, случайно выявленная при обследовании не по поводу надпочечниковой патологии, - не ограничена никакими функциональными рамками, строгими критериями тканевой принадлежности и т.д. Выявленное образование может оказаться как гормонально-неактивным, так и активно прду-цирующим различные гормоны, может исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность, может быть как злокачественным, так и доброкачественным.

В дифференциальный диагноз при инциденталоме надпочечника попадают следующие морфологические варианты заболеваний.

• Адренокортикальные опухоли: ◊ рак;

◊ аденома;

◊ врожденная надпочечниковая гиперплазия (ВДКН).

• Опухоли мозгового слоя: ◊ феохромоцитома;

◊ нейробластома.

• Метастатическая карцинома.

• Неспецифичные для надпочечника опухоли: ◊ миелолипома;

◊ гамартома; ◊ шваннома;

◊ лимфома (лимфосаркома); ◊ липома, тератома; ◊ гемангиома.

• Инфекционные заболевания: ◊ абсцесс;

◊ инфильтрат;

◊ гранулема различной этиологии.

• Псевдонадпочечниковые опухоли: образования почек, поджелудочной железы, селезенки, аневризмы сосудов, кисты.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

При обобщении аутопсийной статистики (по результатам 25 исследований, общее количество - более 87 тыс. вскрытий) распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника

составляет от 1 до 32%, в среднем - 6%. Однако по общеизвестным причинам данные аутопсий не являются вполне репрезентативной выборкой популяции (не все умершие подвергаются вскрытию, преобладание лиц пожилого возраста, неучтенные данные об удаленных опухолях и т.д.).

По данным КТ, «случайные» образования надпочечника выявляются приблизительно у 4% обследованных пациентов. При разделении больных на различные возрастные категории - в возрасте до 30 лет инциденталома встречается приблизительно у 0,2% обследованных. В группе пациентов старше 70 лет - частота возрастает до 7%.

Большинство опухолей не имеют гормональной активности, наиболее часто встречается аденома коры надпочечника. По частоте выявления наибольшего внимания клиницистов достойны кортизол- и АПА, феохромоцитома, АКР и метастаз в надпочечник рака иной локализации (метастатическая карцинома).

С эпидемиологической точки зрения наиболее интересным вопросом является не столько распространенность опухолей надпочечника, сколько статистическая вероятность различных нозологических форм в рамках инциденталом. Оценка вероятности важна с точки зрения наиболее актуальных проблем: злокачественного потенциала и гормональной активности опухолей.

В табл. 15.1, приведенной ниже, представлены результаты межклинических исследований по распространенности различных нозологических форм. Обзоры включают в себя работы, начатые не ранее 1980 г. Требования к дизайну исследований опираются на качество гормональной диагностики, верификацию диагноза - гистологически или при достаточном периоде наблюдения.

Таблица 15.1. Распространенность различных нозологии при инциденталомах

		Среднее	Встречаемость нозологии (в%)

https://t.me/medicina_free

Межклиническое исследование	Число исследований	число больных в исследовании	АКР	метастаз	субклинический синдром Кушинга	феохромоцитома	альдо-стеро-ма
Mansmann, 2004	33	38	4,7	-	5-47	5,0	1,6-3,8
Barzon, 2003	26	64	4,4	2,1	7,9	5,6	1,2
Young, 2007	13	59	4,7	2,5	5,3	5,1	1,0
Cawood, 2009	9	70	1,9	0,7	6,4	3,1	0,6

По данным обзоров, опубликованных с 2003 по 2007 г., распространенность АКР при истинной надпочечниковой инциденталоме составила 4,4-4,7%. В обзоре T. Cawood et al. (2009) использованы более современные работы, где четко выделены критерии АКР и метастазов. При таком подходе к отбору исследований распространенность АКР оценивается в 2,5 раза ниже - 1,9%.

Распространенность случайно выявленного двустороннего поражения надпочечников сотавляет от 13 до 25%, в среднем около 15%. Наиболее вероятные диагнозы при двусторонних инциденталомах - метастатическая болезнь, феохро-моцитома, ВДКН, двусторонняя макронодулярная гиперплазия.

Метастатическая карцинома выявляется у половины пациентов с инцидента-ломами, в анамнезе у которых рак иной локализации. Как правило, к моменту выявления метастатической карциномы надпочечника первичный очаг известен, обратная ситуация достаточно редка.

Таким образом, основное количество инциденталом представлено гормонально-неактивными доброкачественными опухолями коры надпочечников, которые выявляются после тщательного обследования приблизительно у 2/3 (60-65%) больных.

ДИАГНОСТИКА

Диагностическая стратегия при инциденталоме надпочечника (-ков) определяется двумя основными задачами:

• доказать или исключить возможную гормональную активность опухоли;

• определить злокачественный потенциал опухоли.

Концепция **лабораторной диагностики** гормональной активности опухоли надпочечников состоит из 2 этапов: в качестве первичного исследования выбирается тест, обладающий наибольшей чувствительностью в отношении диагностируемого синдрома. Как правило, при высокой чувствительности первичного теста его специфичность достаточно низка, в связи с чем отмечается определенное число ложноположительных заключений. Если первичный высокочувствительный тест отрицает гормональную опухолевую активность, необходимости во втором этапе гормональных исследований нет. Таким образом, для выбора первичного теста важнее надежный отрицательный прогностический результат, чем высокая специфичность в выявлении гормональной активности.

Если же первичный тест выявил гормональную активность или получены сомнительные результаты, необходимо подтверждение автономной опухолевой активности на втором диагностическом этапе при помощи высокоспецифичного теста, который позволяет уменьшить число ложноположительных результатов.

Субклинический гиперкортицизм. Диагностика этого феномена при инци-денталоме надпочечника является строго обязательной. Клиническое значение выявления субклинического гиперкортицизма при опухоли надпочечника связано:

• с определением возможных показаний к операции (в настоящий момент дис-кутабельно);

• с прогнозом послеоперационной НН (осложнение, выявленное несвоевременно, потенциально приводит к тяжелым, даже фатальным последствиям).

При опухолях надпочечников, сопровождающихся выраженной гиперпродукцией кортизола, достаточно редкой является ситуация истинной инциденталомы, когда образование выявлено случайно. При развернутой клинической картине гиперкортицизма с яркими физикальными симптомами, как правило, топические исследования проводятся целенаправленно. Проблема инциденталом надпочечника и гиперкортицизма наиболее актуальна с точки зрения субклинического варианта этого заболевания.

Субклинический гиперкортицизм (пре-Кушинг синдром) характеризуется автономным (АКТГ-независимым) синтезом кортизола у пациентов, не имеющих манифестных клинических признаков гиперкортицизма. Несмотря на отсутствие типичных клинических проявлений, у этих пациентов значительно чаще выявляется избыточный вес, АГ, СД, репродуктивные расстройства и остеопороз. Сообщается о развитии субклинического гиперкортицизма у пациентов с инци-денталомой надпочечников в течение первых 4 лет наблюдения.

В качестве первичного исследования при инциденталоме рекомендовано использование ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона.

У здоровых лиц назначение супрафизиологической дозы глюкокортикоидов проявляется подавлением АКТГ и синтеза кортизола. При назначении низких доз синтетического глюкокортикоида дексаметазона при синдроме эндогенного гиперкортицизма любого генеза этого подавления не происходит.

Диагностическая точка для адекватного подавления кортизола сыворотки у здоровых составляет 1,8 мг/дл (50 нмоль/л), при этом чувствительность ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона составляет более 95%, а специфичность закономерно снижается до 80%.

Необходимо учитывать, что лабораторные проявления гиперкортицизма возможны при отсутствии истинного синдрома Кушинга, как следствие повышения

активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, как физиологической реакции при определенных патологических состояниях: психиатрические состояния (депрессия, панические расстройства), некомпенсированный диабет, алкоголизм. В этих наблюдениях возможны ложноположительные заключения, которые требуют выполнения верифицирующих тестов.

Для подтверждения автономной функции опухоли используются исследование АКТГ в плазме (глубокое подавление утреннего АКТГ свидетельствует об АКТГ-независимом гиперкортицизме), определение суточной экскреции кортизола с мочой, кортизола в слюне в вечерние часы.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Феохромоцитома, как отмечено выше, составляет около 5-7% инциденталом. На современном этапе развития диагностических методов не менее 50% феохро-моцитом изначально выявляются как инциденталомы, и только около половины этих наблюдений сопровождается АГ. Несмотря на определенные успехи в интерпретации радиологической семиотики феохромоцитомы, лабораторные исследования в подтверждении диагноза являются основополагающими.

Фракционированное определение метанефринов (т.е. раздельное определение метанефрина и норметанефрина, по показаниям - метокситирамина) в моче или плазме обладает наибольшей диагностической чувствительностью по отношению к изначальному (т.е. истинно опухолевому) количеству катехоламинов и рекомендованы в качестве диагностического теста первой линии.

Чувствительность метода определения метилированных производных катехола-минов в моче составляет 99%, специфичность - 91%. Плазменные метилированные катехоламины имеют чувствительность почти 99%, а специфичность - 85-89%.

Референсные значения для плазменных и мочевых фракционированных мета-нефринов должны прежде всего гарантировать оптимальную диагностическую чувствительность; специфичность теста оценивается во вторую очередь. Это объясняется потенциальной опасностью последствий пропущенного диагноза.

Снижение специфичности значительно увеличивает число ложноположитель-ных результатов, в связи с этим принятие серьезных лечебных решений должно базироваться на степени превышения верхней границы референсных значений. Незначительное превышение верхней границы как плазменных, так и мочевых фракционированных метанефринов связано с незначительной вероятностью феохромоцитомы, в то время как четырехкратное превышение ассоциируется с почти 100% вероятностью опухоли.

При сомнительных результатах гормональных исследований для повышения специфичности теста и верификации диагноза феохромоцитомы применяют сцинтиграфию с метайодбензилгуанидином-^{123}I, определение хромогранина А и/ или тест с клонидином. При опухолях надпочечников с низкой нативной плотностью тканевого компонента (менее 10 ед. Н) вероятность феохромоцитомы крайне мала, что может использоваться в качестве дифференциального метода при «серой» зоне уровня фракционированных метанефринов.

Необходимо отметить, что исследование фракционированных метанефринов для диагностики феохромоцитомы является первоочередной задачей, предваряющей оценку злокачественного потенциала опухоли.

АПА (альдостерома). По современным представлениям, распространенность ПГА у больных с АГ составляет 10-17% и до 30% при вторичных (симптоматических) АГ. Необходимо отметить, что при случайно выявленных опухолях встречаемость альдостером крайне мала и не превышает 1%, тем не менее наибольшее число необоснованных адреналэктомий связано с гипердиагностикой именно альдостеромы.

Обязательным условием для диагностики ПТА является наличие у пациента АТ. При инциденталоме надпочечников в отсутствие АГ определение АРС не показано.

В настоящее время АРС рекомендовано в качестве метода скрининга ПГА (см. «Первичный гиперальдостеронизм»).

Субклинические проявления других видов гормональной активности

инциденталом, кроме вышеперечисленных вариантов, крайне редки. При повышенной продукции половых гормонов клинические проявления достаточно яркие, обследование надпочечников проводится, как правило, целенаправленно. Исключение может составлять неклассическая форма ВДКН, которая может сопровождаться как односторонней, так и двусторонней надпочечниковой гиперплазией. Нет необходимости проводить пробу с АКТГ-стимуляцией и исследовать уровень предшественников кортизола (17-гидроксипрогестерон) всем пациентам с инциденталомами. Исследование показано при двусторонних опухолях надпочечников и при наличии клинических проявлений гиперандрогении.

Определение злокачественного потенциала опухоли является не менее ответственной задачей для клинициста, столкнувшегося с проблемой инцидента-ломы надпочечника.

Как было показано, АКР может быть выявлен у 1,9-4,2% пациентов с инциден-таломами. Для оценки вероятности АКР традиционно использовались два параметра: размер опухоли и при динамическом наблюдении - скорость роста.

При современных методах **топической диагностики** (КТ, МРТ, УЗИ) чувствительность выявления опухолей надпочечника близка к абсолютным значениям (что, собственно, и является причиной огромного количества инциденталом). Тем не менее диагностическая ценность этих методов при межнозологической дифференциальной диагностике остается сомнительной, поэтому радиологическая семиотика опухолей надпочечников считается малоспецифичной.

Чувствительность метода топической диагностики в отношении АКР имеет определяющее значение, так как общеизвестно, что при постановке диагноза размер опухоли при АКР обратно пропорционален продолжительности жизни этих больных. При размере опухоли более 4 см около 25% образований являются злокачественными. Оценка КТ-семиотики опухоли при образованиях 4 см и более имеет чувствительность 92-94%, однако специфичность в отношении АКР оставляет желать лучшего.

КТ-семиотика инциденталом надпочечника оценивается с точки зрения определения плотности жировых и нежировых структур в неконтрастную фазу (жировые структуры имеют пониженную плотность). Богатые липидами ткани характерны для доброкачественных аденом коры надпочечника.

Повышенная нативная плотность по КТ (большинство авторов диагностической точкой считают 10 ед. по Hounsfield и выше) характерна:

• для новообразований из надпочечниковых тканей:

АКР (обычно >25 ед. Н); ◊ феохромоцитома (обычно >25 ед. Н);

◊ менее 30% всех доброкачественных аденом (как правило, более 3 см в диаметре);

• для опухолей из неспецифичных для надпочечника тканей: ◊ метастазов рака иной локализации (обычно >25 ед. Н);

◊ нейрогенных опухолей (нейробластома, шваннома, ганглионейрома)

https://t.me/medicina_free

(обычно >25 ед. Н); ◊ лимфомы (лимфосаркомы) (обычно >25 ед. Н). **Пониженная нативная плотность** по КТ (большинство авторов диагностической точкой считают плотность менее 10 ед. по Hounsfield) характерна:

• для новообразований из надпочечниковых тканей:

◊ большинство доброкачественных аденом (гормонально-неактивные аденомы, альдостеромы, кортикостеромы);

• для образований из неспецифичных для надпочечника тканей: ◊ липомы, миелолипомы (обычно менее -20 ед. Н); ◊ кисты, гематомы, абсцессы.

С точки зрения оценки злокачественного потенциала наиболее актуален дифференциальный диагноз доброкачественных опухолей коры надпочечника с повышенной нативной КТ-плотностью и АКР, феохромоцитомой и метастатической карциномой. При исследовании КТ-плотности на разных фазах выведения контраста *(wash-out)* аденомы коры надпочечника быстро снижают показатели плотности, в то время как другие образования надпочечников имеют тенденцию к задержке контрастного вещества. Снижение КТ-плотности через 10 мин после введения контраста более чем на 50% от разности значений плотности в доконтрастную и контрастную фазу свидетельствует о доброкачественной аденоме коры надпочечника. Измерение этого показателя имеет близкую к абсолютным значениям чувствительность при дифференциальном диагнозе аденом от феохромоци-томы, АКР и метастатической карциномы.

Необходимо отметить, что в отношении ПГА диагностическая ценность как КТ, так МРТ и УЗИ мала: у этих методов нет специфичной семиотики в отношении дифференциального диагноза между альдостеромой и гормонально-неактивной аденомой коры надпочечника. Опираясь на данные КТ/МРТ при лабораторно подтвержденном диагнозе ПГА, вероятность принятия ошибочного лечебного решения составляет 37,8%.

Отрицательной стороной метода является кратное увеличение лучевой нагрузки при 3-фазном контрастировании. Последнее замечание особенно актуально в свете получения предварительных данных о возможных индуцированных опухолях в результате динамического наблюдения с помощью методов, сопряженных с лучевой нагрузкой. Одним из факторов, снижающих значение 3-фазной КТ, является возможная непереносимость пациентом контрастного вещества.

МРТ-семиотика АКР, феохромоцитомы и метастатического поражения надпочечника достаточно характерна - опухоли гиперинтенсивны на Т2-взвешенных срезах относительно печени. Корковые аденомы в отличие от вышеперечисленных нозологий изоинтенсивны по отношению к печени на Т2-взвешенных изображениях.

При сравнении диагностической ценности МРТ и КТ в отношении выявления опухолей надпочечников чувствительность методов практически идентично высока. Однако при определении злокачественного потенциала опухоли и дифференциальном диагнозе тканевой принадлежности наличие количественных характеристик КТ обладает значительным преимуществом. При МРТ интенсивность сигнала сравнивается с интенсивностью сигнала печени. При изменениях печени (жировая дистрофия, воспалительная инфильтрация, фиброз) судить об истинной интенсивности сигнала опухоли надпочечника затруднительно. Визуально определяемые характеристики при МРТ имеют меньшую диагностическую значимость по сравнению с количественными критериями, определяемыми на различных фазах контрастирования при КТ.

МРТ, как и УЗИ, полезна при динамическом наблюдении (контроль за размером и динамикой роста) в группе больных с новообразованиями надпочечников с доброкачественными опухолевыми критериями по данным КТ.

При использовании КТ, МРТ, УЗИ в равной степени возможны выявление участков некрозов, кровоизлияний, кальцинатов, неровного бугристого контура, оценка повышенной васкуляризации. Все перечисленные признаки характерны в большей или меньшей степени для АКР, метастатической карциномы, феохро-моцитомы и практически не определяются при доброкачественных аденомах.

В отношении кистозных образований необходимо проведение УЗИ или оценка накопления контрастного вещества на КТ (признаком кисты является отсутствие накопления). Некоторые авторы отмечают патогномоничную семиотику миелоли-пом при УЗИ - однородная гиперэхогенная структура надпочечника не встречается при других опухолевых вариантах.

Признак скорости опухолевого роста так же может оцениваться, как диагностический фактор: самая быстрая скорость характерна для АКР. Некоторые авторы отмечают увеличение размера опухоли за несколько месяцев наблюдения в 2 раза. В абсолютных значениях при АКР описано увеличение размеров от 3 до 10 см за 1 год. Описаны наблюдения, когда при первичной КТ опухоль не определялась, а через 1 год при повторной КТ размер опухоли надпочечника составлял 12 см. Минимальный рост характерен для доброкачественных аденом - несколько миллиметров в год. Скорость роста феохромоцитомы составляет 0,5-1 см в год, скорость роста метастатической карциномы вариабельна, зависит от морфологического типа первичной опухоли.

Длительное обсуждение возможностей **пункционной биопсии** инциденталом связано с проблематичностью цитологического дифференциального диагноза. Пункция опухоли надпочечника может быть выполнена при анамнестических данных о раке иной локализации или подозрении на инфекционный процесс. Широкое использование пункционной биопсии привело к большому числу ложноположи-тельных заключений в отношении АКР. Специфичность исследования оказалась столь малой, что применение метода ограничено большинством авторов.

Параметры динамического наблюдения пациентов с инциденталомами являются предметом постоянных дискуссий. Повторная КТ обычно рекомендуется через 6, 12, и 24 мес после первичного выявления. При подозрительных данных КТ (высокая плотность) и небольшом размере опухоли (до 3 см) оптимальным считают интервал первичного наблюдения 3 мес. Наблюдение через более длительные промежутки времени целесообразно при небольших (<3 см) низкоинтенсивных корковых опухолях. По данным большинства исследователей, исключение гормональной активности целесообразно проводить в течение 4 лет после первичного выявления неактивной опухоли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barzon L., Fallo F., Sonino N., Boscaro M. Development of overt Cushing?s syndrome in patients with adrenal incidentaloma // Eur. J. Endocrinol. - 2002. - Vol. 146. - P. 61-66.

https://t.me/medicina_free

2. Cawood T.J., Hunt P.J., O?Shea D., Cole D., Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Literature review // European Journal of Endocrinology. - 2009. - Vol. 161. - P. 513-527.

3. Chiodini I., Tauchmanova L., Torlontano M. et al. Bone involvement in eugonadal male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol. 87. - P. 5491-5494.

4. Erbil Y., Ademoglu E., Ozbey N. et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery // World J. Surg. - 2006. -

Vol. 30. - P. 1665-1671.

5. Funder J.W. et al. Guidelines for Management of Patients with Primary Aldosteronism // J. Clin. Endocrin. Metab. - First published ahead of print June 13, 2008.

6. Hussain H.K., Korobkin M. MR imaging of the adrenal glands // Magn. Reson. Imaging

Clin. N. Am. - 2004. - Vol. 12. - P. 515-544.

7. Lenders et al. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma // J. Clin. Endocrinol. Metab. - June 2014. - Vol. 99 (6). - P. 1915-1942.

8. Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M., Miyachi Y., Bornstein S.R. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management // Endocrine Reviews. -

2004. - Vol. 25. - P. 309-340.

9. Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M., Miyachi Y., Bornstein S.R. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management // Endocr. Rev. - 2004. - Vol. 25. - P. 309-340.

10. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., Stewart P.M., Montori V.M. The diagnosis of Cushing?s syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 93 (5). - P. 1526-1540.

11. Pacak K. et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium // J. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol 3, N 2.

12. Rossi R., Tauchmanova L., Luciano A. et al. Subclinical Cushing?s syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features // J. Clin. Endocrinol. Metab. -

2000. - Vol. 85. - P. 1440-1448.

13. Szolar D.H., Korobkin M., Reittner P. et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrastenhanced CT

// Radiology. - 2005. - Vol. 234. - P. 479-485.

14. Terzolo M., Pia A., Ali A. et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol. 87. - P. 998-1003.

15. Young W.F., Jr. The Incidentally Discovered Adrenal Mass // N. Engl. J. Med. -

2007. - Vol. 356. - P. 601-610.

СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

Иловайская И.А.

СИНОНИМЫ

Синдром Кушинга, синдром Иценко-Кушинга. **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Синдром гиперкортицизма - комплекс специфических симптомов, развивающихся вследствие воздействия на организм супрафизиологических доз гормонов коры надпочечников (в первую очередь глюкокортикоидов).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Наиболее частой причиной синдрома гиперкортицизма является прием препаратов глюкокортикоидов. Распространенность экзогенного (медикаментозного) гиперкортицизма определить сложно, так как она зависит от частоты назначения глюкокортикоидов по поводу аллергических, ревматологических и других заболеваний. Однако считают, что экзогенный гиперкортицизм встречается в 6-8 раз чаще, чем эндогенный.

Распространенность эндогенного гиперкортицизма составляет 5-6 случаев на 1 млн человек, ежегодно выявляют 1-2 новых случая на 1 млн.

У 80% пациентов причиной заболевания служит гиперсекреция АКТГ, у 20% больных - гиперкортицизм АКТГ-независимый.

Среди больных с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом в 70-75% случаев причиной гиперсекреции АКТГ служит кортикотропинома, еще примерно в 10% случаев выявляют гиперплазию кортикотрофов, в оставшихся 15-20% случаев - НЭО различной локализации, продуцирующие АКТГ и/или кортиколиберин.

Среди больных с АКТГ-независимым гиперкортицизмом в подавляющем большинстве случаев (88-89%) причиной заболевания служит опухоль коры надпочечника (кортикостерома или, реже, кортикобластома). В остальных случаях обнаруживают макронодулярную (10-11%) или микронодулярную (1-2%) гиперплазию надпочечников.

Эндогенный гиперкортицизм выявляют среди различных когорт пациентов:

• у лиц с трудно контролируемой АГ - в 0,5% случаев;

• среди больных с неконтролируемым СД 2-го типа - в 2-5%;

https://t.me/medicina_free

• среди лиц молодого возраста с остеопорозом - у 3% больных.

КЛАССИФИКАЦИЯ

• Эндогенный гиперкортицизм.

◊ АКТГ-зависимый гиперкортицизм.

- Болезнь Иценко-Кушинга.

- АКТГ-эктопированный синдром. ◊ АКТГ-независимый гиперкортицизм.

- Кортикостерома (злокачественная кортикостерома).

- Макронодулярная гиперплазия коры надпочечников.

- Микронодулярная гиперплазия коры надпочечников (синдром Карней).

• Экзогенный (медикаментозный или ятрогенный) гиперкортицизм.

• Функциональный гиперкортицизм (развитие клинических симптомов гипер-кортицизма на фоне адекватной работы коры надпочечников).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Клиническая картина заболевания служит результатом длительной хронической гиперкортизолемии и характеризуется полиорганным поражением. К симптомам гиперкортицизма относят:

центральное, так называемое «кушингоидное», ожирение (79-97% случаев), развивающееся вследствие специфического влияния глюкокортикоидов на жировую ткань, при этом масса тела увеличивается в основном за счет висцерального жира, хотя объем подкожно-жировой клетчатки уменьшается (в 50-94% случаев отмечают увеличение окружности и покраснение лица - «матронизм»);

изменения кожных покровов (26-80%) - сухость, истончение и атрофия эпидермиса, подкожные кровоизлияния, акне, гнойничковые и/или грибковые поражения, трофические нарушения;

стрии (51-71%), часто ярко-багрового цвета, обычно более 1 см шириной, появляющиеся вследствие распада коллагена, истончения кожи и ожирения;

гиперпигментацию кожи (4-16%), развивающуюся вследствие избыточной продукции АКТГ (потемнение кожных складок, послеоперационных рубцов, «смуглость» кожных покровов) или гиперсекреции андрогенов (чаще возникает в местах трения, в области кожных складок);

мышечную атрофию (29-90%), возникающую преимущественно в поперечнополосатой мускулатуре и приводящую к мышечной слабости - проксимальной миопатии;

поражение сердечно-сосудистой системы (74-87%) - АГ, электролитно-стероидную миокардиодистрофию, нарушения сердечного ритма, отеки голеней, в тяжелых случаях - недостаточность кровообращения, цереброваскулярные нарушения, венозный тромбоз, нередко тромбоэмболии;

НТГ (39-90%) и явный СД (8-28%);

депрессию и другие психологические нарушения (31-86%);

остеопенический синдром (70-90%), сопровождающийся болевым синдромом, у половины больных - переломами ребер и других костей скелета; при дебюте гиперкортицизма в подростковом возрасте наблюдают раннюю остановку продольного роста;

нарушения половой функции (55-80%) вследствие подавления физиологических механизмов регуляции секреции гонадотропинов:

◊ у женщин (вследствие гиперсекреции надпочечниковых андрогенов) - гирсутизм (на лице или генерализованный), вторичный поликистоз яичников, бесплодие, олиго-, опсоили аменорея;

◊ у мужчин (вследствие подавления продукции тестикулярных андроге-нов) - эректильная дисфункция, снижение либидо и потенции;

• **нарушения иммунитета,** опосредованные иммуносупрессивным действием глюкокортикоидов (вторичный иммунодефицит), проявляющиеся пониженной сопротивляемостью организма к неспецифическим и специфическим инфекциям, малосимптомностью и хронизацией их течения, вялым и длительным заживлением ран (чаще встречается при суточной экскреции свободного кортизола >2000 нмоль/л).

Тяжесть клинических проявлений гиперкортицизма и их особенности зависят от:

• выраженности и длительности гиперсекреции кортизола;

• наличия или отсутствия гиперандрогенемии (изолированная гиперкортизо-лемия не приводит, например, к развитию гирсутизма или появлению акне);

• причины гиперкортицизма:

◊ выраженная гиперпигментация кожных покровов характерна, в первую очередь, для АКТГ-эктопированного синдрома и не характерна для опухолей надпочечников;

◊ симптомы избытка андрогенов характерны для злокачественной кортико-стеромы, в то время как доброкачественные кортикостеромы секретируют преимущественно глюкокортикоиды;

https://t.me/medicina_free

◊ кортикобластома или АКТГ-эктопированный синдром могут сопровождаться характерной для опухолевого процесса симптоматикой, маскирующей проявления гиперкортицизма (например, потеря массы тела вместо ожирения);

◊ среди пациентов с кортикостеромами у больных старше 50 лет отмечают меньшую степень гиперсекреции кортизола и более легкое течение заболевания;

◊ у части пациентов со случайно выявленными опухолями надпочечников диагностируют так называемый субклинический вариант синдрома гипер-кортицизма (умеренное повышение продукции кортизола без ярких клинических проявлений гиперкортицизма), наиболее характерными симптомами которого служат нарушения углеводного обмена и АГ. Гиперкортицизм - прогрессирующее заболевание, в дебюте которого не всегда выявляют все характерные симптомы, однако они могут появиться в дальнейшем. Исключение гиперкортицизма особенно оправданно в следующих случаях:

• совокупность нескольких симптомов, характерных для гиперкортизолемии (особенно если они очень выражены);

• сочетание АГ и остеопороза у пациента молодого возраста;

• сочетание матронизма, проксимальной мышечной слабости и широких стрий;

• неконтролируемые нарушения углеводного обмена;

• сочетание центрального типа ожирения, АГ и депрессии.

Степени тяжести заболевания

• **Легкая степень** характеризуется умеренно выраженными симптомами гиперкортизолемии, отсутствием некоторых клинических проявлений (например, нарушений со стороны половой системы).

• **Средняя степень** - наличием всех клинических проявлений гиперкортизо-лемии или их значительной выраженностью, отсутствием осложнений.

• **Тяжелая степень** - наличием всех клинических проявлений гиперкортизо-лемии, их значительной выраженностью, осложнениями: сердечно-легочной недостаточностью, патологическими переломами, осложнениями диабета, тромбофлебитом, тяжелыми психическими расстройствами и др.

ЭТИОЛОГИЯ

Согласно классификации гиперкортицизма, этиологические факторы можно разделить следующим образом.

• **Эндогенный гиперкортицизм.**

◊ Гиперкортицизм, обусловленный избытком АКТГ в крови.

- Кортикотропинома или гиперплазия кортикотрофов аденогипофиза. - НЭО различной локализации, продуцирующие кортиколиберин и/или АКТГ: чаще всего - мелкоклеточный рак легких, возможно - карциноид бронхов, опухоли из клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, МРЩЖ и др. ◊ Гиперкортицизм, не связанный с избытком АКТГ в крови и не зависящий от концентрации АКТГ.

- Опухоль коры надпочечника (кортикостерома) преимущественно из клеток сетчатой зоны.

- Эктопированные (не присутствующие в данной ткани у здорового человека) рецепторы в коре надпочечников (например, β-адренорецепторы, рецепторы к гастроинтестинальному пептиду, ЛГ и др.), активация которых приводит к гиперпродукции глюкокортикоидов и пролиферации коры надпочечников.

- Активирующая мутация gsp-онкогена, приводящая к непрерывному образованию циклической цАМФ и вследствие этого к постоянной активации стероидогенеза в коре надпочечников.

• **Экзогенный (медикаментозный или ятрогенный) гиперкортицизм** - связанный с приемом различных глюкокортикоидов в дозе, превышающей физиологическую потребность.

• **Функциональный гиперкортицизм (псевдокушингоидные состояния).**

◊ Увеличение периода полураспада глюкокортикоидов вследствие снижения скорости его дезактивации в печени (алкоголизм, заболевания печени и др.).

◊ Увеличение вненадпочечникового синтеза глюкокортикоидов (например, в жировой ткани при ожирении).

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Независимо от причины заболевания, синдром гиперкортицизма развивается из-за воздействия больших доз глюкокортикоидов на ткани и системы организма. Основные эффекты избытка глюкокортикоидов:

• сердечно-сосудистая и мочевыделительная системы - повышенная активация ренина в почках, гиперстимуляция синтеза ангиотензина в печени, излишняя задержка воды и натрия, избыточная потеря калия, поражение почечных канальцев, диастолическая АГ, изменение сосудистой реактивности и повышение сосудистого тонуса, потенцирование глюкокортикоидами прессорного эффекта катехоламинов и других биогенных аминов;

• нервная и гипоталамо-гипофизарная системы - вегетативная дистония, подавление секреции гонадотропных гормонов, гормона роста, ТТГ, атрофия головного мозга;

• психоэмоциональная сфера - депрессия, психоз, эйфория в результате неадекватной выработки эндорфинов, апатия;

• обмен белков и состояние соединительной ткани - усиленный катаболизм белков, распад коллагеновых волокон;

• жировой и углеводный обмен - инсулинорезистентность и гиперинсули-немия, гиперглюкагонемия, повышенное накопление гликогена в печени, усиление липолиза, увеличение висцеральной жировой ткани, повышение

https://t.me/medicina_free

содержания общего холестерина и триглицеридов, снижение содержания ЛПНП;

• костная система и минеральный обмен - подавление костеобразования, усиление костной резорбции, деградация костного матрикса (уменьшение содержания органических веществ - коллагена и мукополисахаридов), избыточное выведение кальция с мочой, торможение процессов гидроксилирования кальциферола, снижение концентрации активных метаболитов витамина D в крови, снижение абсорбции кальция в кишечнике, подавление продукции остеокальцина;

• иммунная система и гемопоэз: нейтрофилез, лимфоцитопения, тромбоцитоз, иммуносупрессия.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

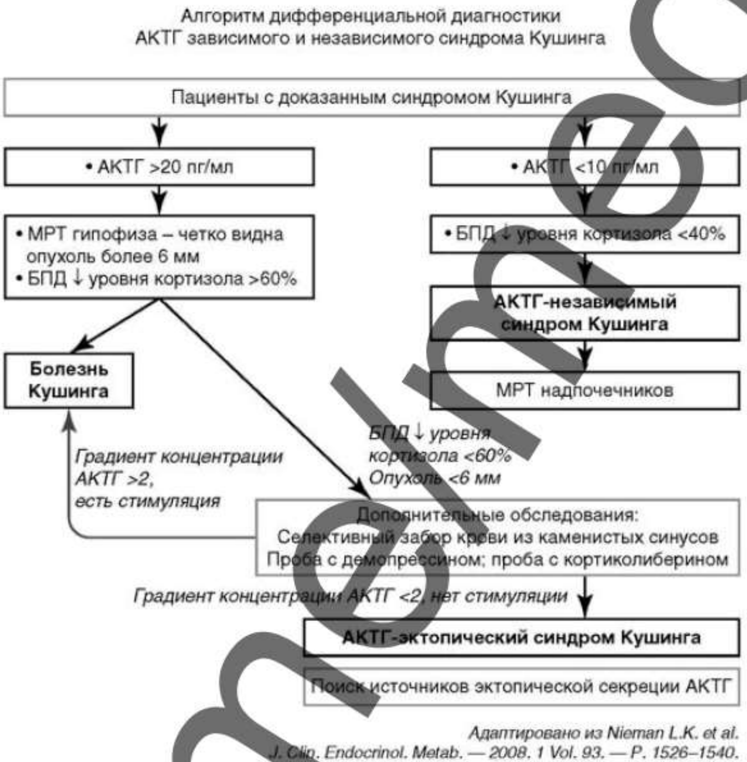
Диагностический алгоритм

Диагностический алгоритм складывается из нескольких этапов: сначала лабораторно подтверждается наличие эндогенной гиперпродукции кортизола (рис. 15.1 А), в последующем проводится дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого вариантов гиперкортицизма (рис. 15.1 Б), при подтверждении АКТГ-зависимого варианта заболевания проводится поиск источника АКТГ.



А

Рис. 15.1. Алгоритмы диагностики и дифдиагностики эндогенного гиперкортицизма



Б

Рис. 15.1 (окончание). Алгоритмы диагностики и дифдиагностики эндогенного гиперкортицизма **Анамнез**

При сборе анамнеза следует обратить внимание на изменение массы тела и внешности в течение последнего времени (просмотреть несколько фотографий пациента за разные периоды жизни), уточнить психоэмоциональное состояние пациента,

https://t.me/medicina_free

состояние менструального цикла, расспросить, нет ли жалоб на снижение памяти, общую слабость и мышечную слабость, боли в костях. Необходимо уточнить время возникновения и темп развития симптомов, установить их взаимосвязь с особенностями питания, физической активностью, беременностью, менопаузой.

На наличие гиперкортицизма косвенно указывают следующие заболевания в анамнезе:

• СД;

• переломы (особенно переломы позвонков и ребер) и/или остеопороз;

• частые воспалительные поражения мягких тканей и/или органов (фурункулез, абсцессы, хронический пиелонефрит, хронический гайморит и др.);

• мочекаменная болезнь.

Обязательно нужно детально расспросить пациента о сопутствующих заболеваниях и их лечении для исключения экзогенного приема глюкокортикоидов в любом виде (внутрь, ингаляторно, накожно, внутрисуставно).

Физикальное обследование

При физикальном обследовании необходимо обратить внимание на:

• степень и тип ожирения;

• овал и цвет лица;

• состояние кожи туловища и конечностей, наличие или отсутствие стрий;

• величину АД;

• наличие или отсутствие гирсутизма;

• психоэмоциональное состояние пациента.

Перераспределение подкожно-жировой клетчатки при гиперкортицизме носит центральный характер, увеличивается окружность талии (но не бедер), формируются жировые отложения в области надключичных впадин («надключичные подушки»), в области седьмого шейного позвонка (так называемый климактерический горбик), конечности выглядят относительно тонкими.

Лицо становится расплывчатым, лунообразным, часто имеет выраженный красный цвет - «матронизм».

Состояние кожных покровов характеризуется сухостью и истончением, атрофией эпидермиса, появлением мраморной окраски и подчеркнутого сосудистого рисунка. Повышенная ломкость сосудов способствует легкому (при минимальной травме) образованию многочисленных мелких подкожных кровоизлияний. При выраженном гиперкортицизме могут быть генерализованные гнойничковые, грибковые (онихомикоз, отрубевидный лишай, фурункулез и др.) или трофические поражения.

Стрии отличаются выраженным ярким цветом (красно-багровые, фиолетовые) и большим размером (часто более 1 см шириной), чаще всего располагаются на коже передней брюшной стенки, внутренней поверхности бедер и плеч.

Состояние костно-мышечной системы характеризуется изменением осанки, формированием кифо-сколиоза (за счет остеопоротических изменений позвонков), часто отмечают болезненность при пальпации ребер и остистых отростков позвонков.

Мышечная атрофия проявляется уменьшением объема мышц конечностей, сопровождается **мышечной слабостью** (проксимальная миопатия). Для пациентов с длительным анамнезом заболевания характерна атрофия мышц пальцев рук («паучьи пальцы») и ягодичных мышц («плоские», скошенные ягодицы).

Состояние сердечно-сосудистой системы характеризуется появлением АГ, которая часто носит лабильный характер, при этом диастолическое давление регистрируют на уровне >100 мм рт.ст., тоны сердца приглушены или глухие, часто выявляют тахикардию, иногда нарушения сердечного ритма. Нередко гиперкор-тицизм сопровождается отеками голеней, в тяжелых случаях диагностируют признаки недостаточности кровообращения.

У женщин вследствие гиперандрогении смешанного генеза достаточно часто встречается гирсутизм, который обычно носит генерализованный характер.

У мужчин часто наблюдается выпадение волос на голове и теле, уменьшение объема яичек и их дряблость вследствие снижения содержания тестостерона.

Лабораторные исследования

Для исключения или подтверждения наличия гиперкортицизма:

• исследование содержания свободного кортизола в суточной моче (2-3 определения);

• исследование содержания кортизола в крови или в слюне в ночное время (23:00-24:00);

• малый дексаметазоновый тест.

Для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма:

• исследование содержания АКТГ в утренние и ночные часы (ритм секреции АКТГ);

• большой дексаметазоновый тест;

• тест с десмопрессином;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• тест с кортиколиберином;

• исследование уровней АКТГ (и пролактина) при раздельной катетеризации нижних каменистых синусов.

Для уточнения состояния и выявления метаболических нарушений:

• клинический анализ крови;

• клинический анализ мочи;

• биохимический анализ крови (содержание калия, натрия, ионизированного кальция, фосфора, ЩФ, креатинина, мочевины, общего белка, печеночных ферментов);

• определение гликемии натощак и тест на толерантность к глюкозе;

• исследование липидного профиля (концентрация триглицеридов, общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП);

• оценка коагулограммы;

• определение в сыворотке крови концентрации ТТГ, свободного T_4, ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола (у женщин), тестостерона (у мужчин), ДГЭА-С;

• посев крови и мочи на стерильность и определение чувствительности к антибиотикам выделенной флоры при наличии воспалительных осложнений.

Инструментальные исследования Топическая диагностика

• Для уточнения состояния головного мозга (при болезни Иценко-Кушинга) - МРТ головного мозга.

• Для уточнения состояния надпочечников (при всех вариантах эндогенного гиперкортицизма):

◊ УЗИ надпочечников;

◊ КТ или МРТ надпочечников.

• Для уточнения состояния других органов и систем (при подозрении на АКТГ-эктопированный синдром) применяют:

◊ МСКТ или МРТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малого таза;

◊ сканирование с меченным октреотидом (октреоскан). **Для определения степени влияния гиперкортизолемии на органы и системы организма:**

• ЭКГ, по показаниям - холтеровское мониторирование ЭКГ;

• суточное мониторирование АД;

• рентгенография органов грудной клетки и средостения;

• рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника;

• денситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;

• фиброэзофагогастродуоденоскопия;

• УЗИ органов брюшной полости и почек;

• УЗИ органов малого таза.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИЯМ СПЕЦИАЛИСТОВ

• Консультация нейрохирурга при болезни Иценко-Кушинга для решения вопроса о проведении нейрохирургического лечения.

• Консультация радиолога при болезни Иценко-Кушинга для решения вопроса о проведении лучевого лечения.

• Консультация хирурга-ангиолога - специалиста, имеющего опыт проведения раздельной катетеризации каменистых синусов, если стоит вопрос о проведении данной диагностической процедуры.

• Консультация хирурга-эндокринолога при АКТГ-независимых вариантах синдрома гиперкортицизма для решения вопроса о проведении адреналэк-томии или при тяжелом течении АКТГ-зависимых вариантов синдрома гиперкортицизма для решения вопроса о проведении двусторонней адренал-эктомии.

• В зависимости от клинической симптоматики могут потребоваться консультации врачей смежных специальностей (кардиолога, уролога, психиатра, инфекциониста и др.).

ЛЕЧЕНИЕ

Принципы лечения в зависимости от причины синдрома

Эндогенный АКТГ-зависимый гиперкортицизм

• Болезнь Иценко-Кушинга:

◊ первая линия лечения - нейрохирургическая аденомэктомия;

◊ вторая линия лечения - радиохирургическое лечение или пасиреотид;

◊ медикаментозная терапия ингибиторами надпочечникового стероидогене-за или мифепристоном (для уменьшения симптомов в период подготовки к нейрохирургическому или лучевому лечению);

◊ симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность симптомов гиперкортицизма (антигипертензивная, остеотропная терапия и др.);

◊ при тяжелом течении болезни Иценко-Кушинга как жизнеспасающая операция - двусторонняя адреналэктомия.

t.me/medicina_free

• АКТГ-эктопированный синдром:

◊ удаление НЭО, продуцирующей кортиколиберин и/или АКТГ;

◊ в случае невозможности обнаружения или радикального удаления опухоли, являющейся причиной заболевания, показана двусторонняя адренал-эктомия;

◊ медикаментозная терапия ингибиторами надпочечникового стероидогене-за или мифепристоном (в период предоперационной подготовки);

◊ симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность симптомов гиперкортицизма (антигипертензивная, остеотропная терапия и др.).

Эндогенный АКТГ-независимый гиперкортицизм

• Кортикостерома:

◊ адреналэктомия с опухолью;

◊ симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность симптомов гиперкортицизма.

• Макронодулярная гиперплазия коры надпочечников:

◊ медикаментозная блокада эктопированных рецепторов (например, рецепторов к гастроинтестинальному пептиду - октреотидом, рецепторов к ЛГ -

агонистами люлиберина, β-адренорецепторов - β-адреноблокаторами и др.);

◊ односторонняя или двусторонняя адреналэктомия.

• Микронодулярная гиперплазия коры надпочечников (синдром Карни): ◊ односторонняя или двусторонняя адреналэктомия.

Экзогенный (медикаментозный или ятрогенный) гиперкортицизм

• Уменьшение дозы или прекращение приема глюкокортикоидов (если это возможно).

• Симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность симптомов гипер-кортицизма.

Функциональный гиперкортицизм (псевдокушингоидные состояния)

• Лечение основного заболевания, приведшего к развитию симптомов гипер-кортицизма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезнь Иценко-Кушинга / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - 2012. - М.: УП Принт. - 342 с.

2. Lamos E.M., Munir K.M. Cushing disease: highlighting the importance of early diagnosis for both de novo and recurrent disease in light of evolving treatment patterns // Endocr. Pract. - 2014 Sep 1. - Vol. 20 (9). - P. 945-955.

3. Guignat L., Bertherat J. The diagnosis of Cushing?s syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective // Eur. J. Endocrinol. -

2010 Jul. - Vol. 163 (1). - P. 9-13.

4. Gilbert R., Lim E.M. The diagnosis of Cushing?s syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // Clin. Biochem. Rev. - 2008 Aug. - Vol. 29 (3). - P. 103-106.

5. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., Stewart P.M., Montori V.M. The diagnosis of Cushing?s syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008 May. - Vol. 93 (5). - P. 1526-1540.

СИНДРОМ ГИПОКОРТИЦИЗМА

Иловайская И.А.

СИНОНИМЫ

Надпочечниковая недостаточность (НН). **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Синдром гипокортицизма, или НН, - тяжелое полисимптомное эндокринное заболевание, обусловленное недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников вследствие нарушения функций в одном или нескольких звеньях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

• Срочное обследование лиц с потерей массы тела, снижением аппетита и орто-статической гипотонией.

• Проведение тестов для диагностики НН у лиц с поражением гипофиза и/ или гипоталамуса.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность НН колеблется от 40-60 до 110 случаев в год на 1 млн населения. Средний возраст больных при манифестации заболевания составляет от 20 до 50 лет (чаще - 30-40 лет).

КЛАССИФИКАЦИЯ

По скорости развития клинических симптомов: острая НН, хроническая НН. По степени тяжести: легкая, средняя и тяжелая. По выраженности клинических проявлений: явная и латентная. В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы:

• первичная НН (поражение надпочечников);

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• вторичная НН (снижение выработки АКТГ за счет повреждения гипофиза);

• третичная НН (снижение выработки кортикотропин-рилизинг гормонов при поражении гипоталамуса).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

При первичном и вторичном/третичном уровнях поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси симптомы НН несколько отличаются. Особенности клинической симптоматики представлены в табл. 15.2.

Таблица 15.2. Клиническая характеристика надпочечниковой недостаточности

Клинический признак	Первичная НН	Вторичная/третичная НН
Общая и мышечная слабость Быстрая утомляемость Низкая толерантность к физическим нагрузкам	Одинаково характерны	
Психические расстройства		
Желудочно-кишечные расстройства	Более характерны, более выражены клинически	Редко встречаются, менее выражены клинически
Гипогликемические состояния	Редко встречаются, менее выражены	Более характерны, более выражены
Ортостатическая гипотензия	Более характерна, более выражена	Реже встречается, менее выражена
Артериальная гипотензия Гиповолемия Тяга к соленой пище	Обязательны	Не характерны
Гиперпигментация	Характерна	Не отмечается
Симптомы недостаточности других тропных гормонов гипофиза	Не отмечаются	Характерны

См. также «Первичная надпочечниковая недостаточность», «Синдром приобретенного гипопитуитаризма».

ЭТИОЛОГИЯ

Причина первичной НН - поражение надпочечников (см. «Первичная надпо-чечниковая недостаточность»).

Причина вторичной НН - поражение гипоталамо-гипофизарной системы (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма»).

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

• Первичная НН (поражение клубочкового и пучкового слоя коры надпочечников, дефицит кортизола и альдостерона).

◊ Прогрессирующий дефицит кортизола и альдостерона приводит к нарушениям углеводного, белкового, липидного и водно-солевого обмена. Развивается гипонатриемическая дегидратация с гиперкалиемией, гипохлоремией и кетозом. В результате снижения секреции кортизола значи-

тельно замедляются процессы глюконеогенеза, в организме истощаются запасы гликогена, развивается гипогликемия.

◊ Уменьшение объема циркулирующей плазмы приводит к нарастанию внутриклеточной дегидратации с развитием метаболического ацидоза, выраженной артериальной гипотензии (вплоть до коллапса), снижением сердечного выброса и клубочковой фильтрации (вплоть до анурии).

◊ Уменьшение объема плазмы, общего количества натрия в организме, а также активности сосудистых прессорных факторов приводит к снижению АД.

◊ Патогенез желудочно-кишечных расстройств обусловлен снижением секреции соляной кислоты и пепсина, а также повышенной секрецией хлорида натрия в просвет кишечника. Рвота и диарея усиливают потерю натрия, дегидратацию и гиповолемию.

◊ Дефицит кортизола при первичной НН по принципу обратной отрицательной связи стимулирует выработку проопиомеланокортина - предшественника АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона, повышенные концентрации которых приводят к гиперпигментации кожных покровов.

◊ Независимо от причины деструкции надпочечниковой ткани явные симптомы гипокортицизма развиваются медленно, после разрушения более 90% объема ткани надпочечников. • Вторичная НН (поражение пучкового слоя коры надпочечников, дефицит только кортизола).

◊ Поражение гипоталамо-гипофизарной области (см. «Причины гипопитуитаризма») приводит к снижению секреции кортикотропин-рилизинг гормонов и/или АКТГ. Кора надпочечников при этом не изменена, но отсутствие стимулирующего влияния АКТГ приводит к постепенному угасанию синтеза глюкокортикоидов. Кроме того, АКТГ контролирует пролиферативные процессы в коре надпочечников, поэтому следствием длительного снижения концентрации АКТГ является медленно прогрессирующая атрофия коры. Снижение адекватного выброса кортизола в ответ на стимуляцию экзогенным АКТГ развивается через 4 нед после выпадения центральной регуляции функции надпочечников. Клиническая симптоматика развивается более медленно, чем при первичной НН. Поскольку АКТГ контролирует в основном деятельность пучковой зоны, в клинической картине превалируют симптомы недостаточности глюкокортикоидов.

◊ Нарушения водно-электролитного обмена не характерны и развиваются только при длительном течении заболевания или при остром развитии вторичной НН.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностический алгоритм

При специфических симптомах, которые могут указывать на надпочечниковую недостаточность (см. рис. 15.2), необходимо проведение обследования в кратчайшие сроки, так как заболевание может без лечения привести к витальным осложнениям. Гиперпигментация кожных покровов (или кожных складок, мест трения, послеоперационных швов, имеющихся на теле пациента) и выраженная гипотензия являются специфическими признаками первичной НН, в таком случае для подтверждения диагноза

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

достаточно будет определить повышенные базальные концентрации АКТГ в крови. Если клиничекие проявления недостаточно выражены или специфичны, а результаты исследования АКТГ сомнительны - требуется проведение диагностических проб (см. «Лабораторные исследования»).

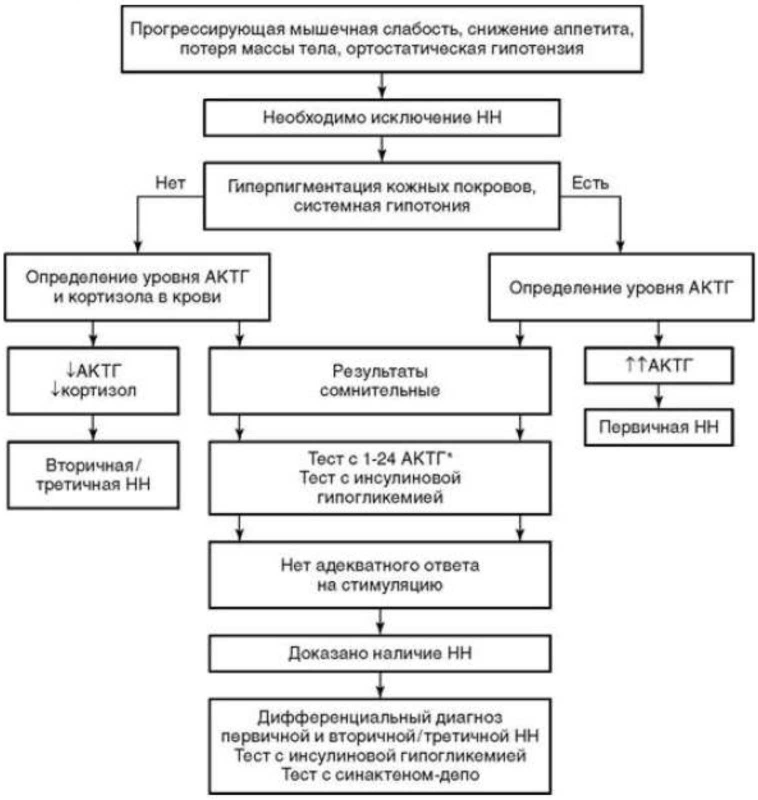


Рис. 15.2. Диагностический алгоритм при синдроме гипокортицизма **Анамнез**

Обращают внимание на скорость развития таких клинических проявлений, как утомляемость, общая и мышечная слабость, потеря аппетита, снижение массы

тела.

При подозрении на первичную НН уточняют наличие у родственников аутоиммунных, инфекционных заболеваний (в первую очередь туберкулеза), в том числе сопутствующих аутоиммунных процессов (если таковые имеются).

Первые признаки заболевания:

• ортостатическая гипотензия;

• слабость, низкая толерантность к физическим нагрузкам;

• гиперпигментация кожи и слизистых оболочек (при первичной НН). Фактор риска развития вторичной НН - длительная терапия препаратами глю-

кокортикоидных гормонов. Необходимо выяснить, была ли такая терапия (желательно уточнить названия всех препаратов, которые получал в течение последнего

года пациент, так как он может не знать, что это глюкокортикоиды), сроки лечения, дозы препаратов, пути введения (перорально, ингаляторно, внутрисуставно, накожно). Частая причина НН - гипоталамо-гипофизарные заболевания, особенно если по их поводу предпринимались нейрохирургические вмешательства или лучевая терапия (см. также главу «Гипопитуитаризм»). Причиной вторичной НН может быть травма головного мозга - необходимо уточнить наличие в анамнезе черепно-мозговых травм (особенно среднетяжелых и тяжелых).

Физикальное обследование

Особенности физикального обследования при НН и клинические дифференциально-диагностические признаки различных видов НН представлены в табл. 15.3.

Таблица 15.3. Физикальное обследование при надпочечниковой недостаточности

Клинический признак	**Первичная НН**	**Вторичная/ третичная НН**
Снижение мышечной массы Снижение массы тела	Одинаково характерны	
Психические расстройства		
Уменьшение/исчезновение полового и подмышечного оволосения у женщин		
Снижение АД (систолическое менее 110 мм рт. ст.)	Характерно	Редко встречается
Гиперпигментация	Характерна	Не характерна
Витилиго	Характерно	Не характерно
Клинические признаки недостаточности других тропных гормонов гипофиза	Не характерны	Характерны

См. также «Первичная надпочечниковая недостаточность», «Гипопитуи-таризм».

Лабораторные исследования

Для оценки состояния организма и косвенного подтверждения гипокортицизма:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• общий анализ крови (нормохромная или гипохромная анемия, умеренная лейкопения, относительный лимфоцитоз и эозинофилия);

• биохимический анализ крови (гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия, гипохлоремия).

Для уточнения адекватности продукции кортизола:

• определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой (несколько раз);

• тест с тетракозактидом (1-24 АКТГ).

Для дифференциальной диагностики первичной с вторичной/третичной НН:

• исследование базальной концентрации АКТГ;

• тест с метапироном℘ (метирапоном);

• тест с инсулиновой гипогликемией;

• тест с тетракозактидом (1-24 АКТГ).

Инструментальные исследования

Для уточнения состояния надпочечников:

• УЗИ надпочечников;

• КТ/МРТ надпочечников.

При подозрении на вторичный/третичный гипокортицизм - МРТ головного мозга.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИЯМ СПЕЦИАЛИСТОВ

Для дифференциальной диагностики - консультации гастроэнтеролога, психиатра.

ЛЕЧЕНИЕ

• Восполнение недостатка глюкокортикоидов (при всех видах НН).

• Восполнение недостатка минералокортикоидов (при первичной НН).

• Устранение причины поражения надпочечников (туберкулез, сепсис, грибковые заболевания и пр.) или гипоталамо-гипофизарной системы (удаление опухоли гипофиза).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bancos I., Hahner S., Tomlinson J., Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency // Lancet Diabetes Endocrinol. - 2014 Aug 1. - pii: S2213-8587 (14) 70142-1.

2. Tucci V., Sokari T. The clinical manifestations, diagnosis, and treatment of adrenal emergencies // Emerg. Med. Clin. North Am. - 2014 May. - Vol. 32 (2). - P. 465-484.

3. Brandão Neto R.A., de Carvalho J.F. Diagnosis and classification of Addison?s disease (autoimmune adrenalitis) // Autoimmun. Rev. - 2014 Apr-May. - Vol. 13 (4-5). -

P. 408-411.

4. Charmandari E., Nicolaides N.C., Chrousos G.P. Adrenal insufficiency // Lancet. - 2014 Jun 21. - Vol. 383 (9935). - P. 2152-2167.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Бельцевич Д.Г.

ПГА - синдром, характеризующийся АГ в результате автономной (или относительно автономной) гиперпродукции альдостерона.

Повышение уровня альдостерона является причиной клинико-лабораторных составляющих синдрома: АГ, поражения сердечно-сосудистой системы, задержки натрия и ускоренного выделения калия, что приводит к гипокалиемии. Среди причин ПГА - АПА, односторонняя надпочечниковая гиперплазия (ОНГ) или макро-нодулярная двусторонняя надпочечниковая гиперплазия, в редких случаях - наследственно обусловленный глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм (ГЗГА).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ранее считалось, что распространенность ПГА составляет не более 1% среди пациентов с эссенциальной гипертензией, также предполагалось, что гипокалие-мия является непременным критерием диагноза. Накопленные данные привели к пересмотру представлений о частоте заболевания: по данным проспективных исследований, ПГА выявляется не менее чем у 10% пациентов с АГ.

ПАТОГЕНЕЗ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА

Как правило, при ПГА источником повышенной концентрации альдостерона являются опухолевые или гиперпластические изменения в коре надпочечника.

Физиологический механизм регулирования концентрации альдостерона связан с колебанием эффективного фильтрационного давления в афферентных арте-риолах клубочков почки (рис. 15.3). С целью поддержания фильтрационного давления на эффективном уровне запускается каскад биохимических изменений, который известен как «ренин-ангиотензиновая система». Снижение давления в афферентных артериолах клубочков рефлекторно активирует экскрецию ренина

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

юкстагломерулярным аппаратом. Воздействуя на ангиотензиноген, образующийся в печени, ренин отщепляет от него декапептид ангиотензин I. Последний, в свою очередь, под влиянием ангиотензин-превращающего фермента плазмы трансформируется в мощный прессорный агент ангиотензин II, который:

• повышает системное АД;

• избирательно повышает тонус эфферентной артериолы;

• активирует секрецию альдостерона корой надпочечников.

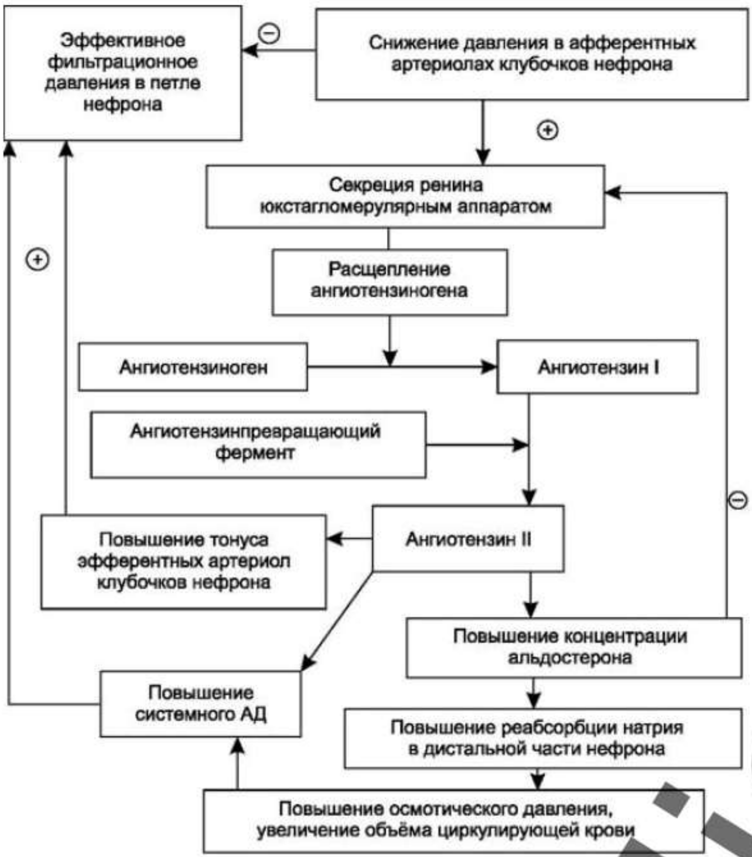


Рис. 15.3. Механизм поддержания эффективного фильтрационного давления в почках (ренин-ангиотензиновая система)

Альдостерон повышает концентрацию натрия в плазме за счет повышения его реабсорбции, снижает концентрацию калия за счет ускорения его секреции. В результате задержки натрия повышается осмотическое давление плазмы, увеличивается объем циркулирующей крови. Дополнительно высокий уровень натрия сенсибилизирует сосудистую стенку к воздействию прессорных агентов. В результате многокомпонентной работы этого гомеостатического механизма поддерживается эффективное фильтрационное давление в почке.

При сравнительном анализе клинические проявления, возникающие при первичном и вторичном гиперальдостеронизме, неспецифичны, так как обусловлены

высокой концентрацией альдостерона, проявляющейся АГ и гипокалиемией. Основой дифференциального диагноза ПГА является низкая АРП при высоком уровне концентрации альдостерона, в отличие от вторичного гиперальдостерониз-ма, когда отмечается высокая АРП и концентрация альдостерона.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

В структуре синдрома ПГА выделяют следующие нозологические формы.

АПА - солитарная опухоль (аденома) коркового слоя коры надпочечника, секретирующая альдостерон. Синдром ПГА, обусловленный опухолью коры надпочечника, описан впервые J.W. Conn в 1955 г. Около 80% АПА являются абсолютно автономным источником продукции альдостерона в связи с полной утратой механизма обратной отрицательной связи между опухолевыми клетками и ренин-ангиотензиновой системой. 20% аденом надпочечника, секретирующих альдостерон, являются в разной степени чувствительными к ангиотензину II.

Ранее доля АПА в структуре синдрома ПГА оценивалась в среднем около 60%. Однако при изменившихся представлениях об эпидемиологии ПГА можно уверенно говорить о значительно меньшем удельном весе АПА в структуре ПГА - от 7 до 15% и преобладании идиопатической формы до 80-85%.

Очень редким вариантом (0,3-1%) солитарной опухоли надпочечника с гиперсекрецией альдостерона является **альдостеронпродуцирующая карцинома.** В силу низкой дифференцировки клеток опухоли при этом варианте параганглио-мы отмечается резистентность к ангиотензину II. Как правило, речь идет об АКР, когда в рамках полигормональной продукции отмечается минералкортикоидная секреция.

ИГА ранее считался вторым по встречаемости вариантом в структуре синдрома ПГА. По современным представлениям удельный вес двусторонней гиперплазии надпочечников составляет до 80-85% среди больных ПГА. Морфологическим субстратом ИГА является двусторонняя диффузная или микронодулярная гиперплазия. При этой форме аденоматозные изменения в надпочечнике нередко могут достигать размеров макроаденомы (более 1 см). Основной отличительной чертой ИГА от АПА

https://t.me/medicina_free

надпочечника является функциональная зависимость клеток коры надпочечника от уровня ангиотензина II даже при самых низких значениях АРП.

ОНГ - редко встречающаяся (менее 1% наблюдений) форма параганглиомы. Как видно из названия, для ОНГ характерно одностороннее поражение при отсутствии аденоматозных изменений. Патогенез функциональных изменений при ОНГ до конца неясен.

Наиболее ярким подтверждением взаимосвязи между уровнем АКТГ и функциональными изменениями клубочковой зоны коры надпочечника является существование **ГЗГА.** Эта форма ПГА встречается достаточно редко (1-3%), связана с аутосомно-доминантным типом наследования химерного гена ***CYP11B1.*** В результате его функционирования синтез альдостерона происходит не в клубоч-ковой зоне коры, а в пучковой, находясь под контролем АКТГ. При ГЗГА отмечается отчетливый терапевтический эффект после назначения глюкокортикоидов. Для этой формы параганглиомы характерной чертой является резистентность к ангиотензину II.

Синдром эктопированной продукции альдостерона является крайне редким проявлением ПГА, описаны единичные наблюдения. Синдром выявляется при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей (щитовидная железы, яичники, поджелудочная железа, кишка и др.).

Необходимо отметить, что главная цель в диагностике нозологических вариантов ПГА состоит в дифференцировке между односторонней функциональной активностью надпочечника (АПА и ОНГ) и двусторонней гиперпродукцией аль-

достерона (ИГА и ГЗГА). Различные лечебные подходы к лечению каждой из двух указанных групп, плохой прогноз при неправильном выбранном варианте лечения делают проблему дифференциального диагноза форм ПГА особенно актуальной.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

При ПГА заслуживают обсуждения изменения как в надпочечниках, так и в органах-мишенях, страдающих при длительно повышенной концентрации альдостерона в сосудистом русле и тканях.
Выделяют следующие варианты морфологических изменений в надпочечниках, при которых может выявляться низкорениновый гиперальдостеронизм:

• аденома надпочечника в сочетании с атрофией окружающей ее коры;

• аденома коры надпочечника в сочетании с гиперплазией элементов клубоч-ковой и (или) пучковой зон;

• АКР;

• множественный аденоматоз коры;

• изолированная диффузная или очаговая гиперплазия клубочковой зоны;

• диффузно-узелковая или диффузная гиперплазия всех зон коры надпочечника.

Необходимо отметить, что на основании одной лишь морфологической структуры надпочечника невозможно судить о характере и природе функциональной активности коркового слоя.

Повышенная концентрация альдостерона оказывает прямое повреждающее влияние на миокард, сосудистую стенку и почечный интерстиций.

У больных с длительным течением ПГА отмечается альдостеронзависимая гипертрофия миокарда. Несмотря на то, что гипертрофия левого желудочка является неспецифическим проявлением, характерным для АГ любого генеза, считается доказанным, что увеличение массы миокарда при ПГА развивается раньше и достигает больших размеров.

При ПГА более выражено нарушение диастолической функции миокарда, чем при АГ другой природы. Диастолическая перегрузка является причиной дила-тации левого предсердия. Известно, что длительное воздействие высоких концентраций альдостерона вызывает фиброзные изменения в миокарде. Установлено, что после проведения хирургического лечения при АПА и нормализации АД, несмотря на уменьшение гипертрофических изменений миокарда, может сохраняться диастолическая дисфункция миокарда.

Сосудистые изменения при АГ, связанной с длительным, стойким повышением концентрации альдостерона, обусловлены развитием гипертрофии миоцитов сосудистой стенки. Явления фибромускулярной дисплазии приводят к сужению просвета артериального сосуда. Эти морфологические проявления более выражены, чем у больных с эссенциальной гипертензией, что, по мнению большинства исследователей, обусловлено как собственно АГ, так и прямым повреждающим воздействием высокой концентрации альдостерона.

У больных ПГА наряду с изменениями неспецифического характера при АГ по типу артериолосклеротического нефросклероза описаны специфические морфологические проявления - так называемая «гипокалиемическая почка». Морфологическим субстратом этих изменений является межуточное воспаление и склероз интерстиция в результате повреждения эпителия канальцев вследствие гипокалиемии и метаболического алкалоза. Развитие «гипокалиемической почки» самостоятельно может являться причиной ренопривной АГ, т.е. формирования внутричерепной гипертензией.

Своевременно поставленный диагноз и правильно проведенное лечение позволяют избежать формирования вторичных изменений в органах-мишенях параган-

гиомой. Очевидно, что любой из вариантов необратимых изменений в сердечнососудистой системе и почках имеет отрицательное влияние на прогноз качества жизни после хирургического лечения при альдостероме.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ПГА чаще встречается в возрасте от 35 до 50 лет, однако описаны наблюдения больных с АПА в детском возрасте.

Синдром ПГА протекает с клиническими проявлениями, обусловленными следующими тремя основными симптомокомплексами.

• АГ является одним постоянным симптомом параганглиомы. Частота злокачественной гипертонии при ПГА 6-9%, частота сосудистых осложнений составляет 20-25%. Клинически АГ проявляется головной болью, головокружением, появлением «мушек»

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

перед глазами и т.д. АГ при ПГА варьирует от злокачественной, резистентной к традиционной гипотензивной терапии, до умеренной и мягкой, поддающейся коррекции небольшими дозами гипотензивных препаратов. Считается, что чем выше концентрации альдостерона, тем выше значения АД. АГ может носить как кризовый характер (до 50%), так и быть постоянной.

• Нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости встречаются в 35-75%. Основными симптомами являются мышечная слабость, парестезии, судороги, брадикардия, редко - тетания. В последних исследованиях гипокалиемия выявляется у небольшого количества больных ПГА (9-%). Таким образом, наиболее частым и общим проявлением ПГА является АГ, гипокалиемия выявляется в наиболее тяжелых наблюдениях. Концентрации калия сыворотки менее чем 3,5 ммоль/л выявляются у половины больных с АПА и у 17% пациентов с ИГА. Таким образом, в отношении диагностики ПГА гипокалиемия обладает низкой чувствительностью и специфичностью, ценность этого симптома в отношении прогноза заболевания также не является высокой.

• Изменения функции почечных канальцев (отмечаются в 50-70% наблюдений). Клиническая симптоматика нарушений почек может быть представлена жаждой, полиурией, никтурией.

Как видно из вышеизложенного, дифференциальный диагноз АГ с ориентацией на одни лишь клинические проявления затруднен в связи с однотипными проявлениями гиперальдостеронизма независимо от этиологии гипертензии. Основная роль в диагностике ПГА принадлежит лабораторным методам. Необходимо обратить внимание, что при отсутствии АГ проведение первичной диагностики ПГА не показано даже в случае, когда выявлена опухоль надпочечника.

ДИАГНОСТИКА

Показания к первичной диагностике ПГА:

• АГ 2-й степени (>160-179/100-109 мм рт. ст.);

• АГ, резистентная к медикаментозной терапии (неэффективно применение 3 препаратов различных групп);

• сочетание АГ и произвольной (или вызванной мочегонными средствами) гипокалиемии;

• сочетание АГ и инциденталомы надпочечников;

• сочетание АГ и отягощенного семейного анамнеза в отношении раннего развития АГ или острых цереброваскулярных нарушений в возрасте до 40 лет;

• родственники 1-й степени пациентов с ПГА, имеющие АГ.

Лабораторная диагностика

Для первичного выявления ПГА у пациентов указанных групп рекомендуется определение АРС.

АРС в настоящее время - самый надежный и доступный метод скрининга

ПГА.

Влияние лекарств и лабораторных условий на АРС отражено в табл. 15.4.

Таблица 15.4. Факторы, влияющие на ложноположительные (Л+) и ложноотрицательные (Л-) результаты альдостерон-ренинового соотношения

Фактор	Влияние на уровень альдостерона	Влияние на уровень ренина	Влияние на АРС
Медикаменты β-блокаторы	↓	↓↓	↑ (Л+)
Центральные α_2-миметики	↓	↓↓	↑ (Л+)
НПВС	↓	↓↓	↑ (Л+)
Калий-теряющие диуретики	→↑	↑↑	↓ (Л-)
Калий-сберегающие диуретики	↑	↑↑	↓ (Л-)
ИАПФ	↓	↑↑	↓ (Л-)
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	↓	↑↑	↓ (Л-)
Ca^{2+}-блокаторы (группа дигидро-пиридинов)	→↓	↑	↓ (Л-)
Ингибиторы ренина	↓	↓↑ *	↑ (Л-) * ↓ (Л+) *
		*↓АРП, ↑ прямой концентрации ренина	
Уровень калия Гипокалиемия Гиперкалиемия	↓ ↑	→↑ →↓	↓ (Л-) ↑ (Л+)
Натриевая диета Ограничение Избыток	↑↓	↑↑ ↓↓	↓ (Л-) ↑ (Л+)
Пожилой возраст	↓	↓↓	↑ (Л+)
Другие состояния ХПН	→	↓	↑ (Л+)
Псевдогиперальдостеронизм	→	↓	↑ (Л+)
Беременность	↑	↑↑	↓ (Л-)
Реноваскулярная АГ	↑	↑↑	↓ (Л-)
Злокачественная АГ	↑	↑↑	↓ (Л-)

Предпочтительным является иммунометрический метод для определения АРП или прямой концентрации ренина.

https://t.me/medicina_free

Поскольку показатель АРС математически значительно зависим от АРП, определение АРП должно быть достаточно чувствительным, особенно при измерении уровня активности на малых величинах - 0,2-0,3 нг/мл/ч (прямая концентрация ренина - 2 мЕд/л).

Из-за отсутствия единого подхода в диагностических протоколах и методах отмечается значительная вариабельность в определении диагностических точек разделения АРС в отношении ПГА; наиболее часто используют значение АРС в пределах 20-40 (68-135), при условии выполнения забора крови амбулаторно

утром в сидячем положении больного. В табл. 15.5 перечислены диагностические величины АРС при использовании в различных единицах исчисления уровня концентрации альдостерона, АРП и прямой концентрации ренина.

Таблица 15.5. Диагностическое значение альдостерон-ренинового соотношения в отношении первичного гиперальдостеронизма, в зависимости от методики определения альдостерона, активности ренина плазмы, прямой концентрации ренина и единиц измерения (международные или традиционные)

	АРП нг/мл/ч	**АРП пмоль/л/мин**	**Прямая концентрация ренина[1], мЕд/л**	**Прямая концентрация ренина[1], нг/л**
Альдостерон, нг/дл	20	1,6	2,4	3,8
	30[2]	2,5	3,7	5,7
	40	3,1	4,9	7,7
Альдостерон, пмоль/л	750[2]	60	91	144
	1000	80	122	192

[1] Определено на основе конверсионного коэффициента АРП (нг/мл/ч) в прямой концентрации ренина (мЕд/л) - 8,2. Для недавно введенного автоматизированного определения прямой концентрации ренина конверсионный коэффициент 12.

[2] Наиболее распространенные диагностические значения АРС: 30 для альдостерона и АРП в традиционных единицах измерения (эквивалентно 830, когда альдостерон измеряется в международной системе единиц) и 750, когда АРП в традиционных единицах, а альдостерон в международной системе единиц.

Для утвердительного диагноза ПГА, кроме увеличенного значения АРС, в качестве критерия диагноза обязательным является повышение уровня альдостерона >15 нг/дл (416 пмоль/л).

Условия определения АРС изложены в табл. 15.6.

Таблица 15.6. Стандартизация теста альдостерон-ренинового соотношения

А. Подготовка к определению АРС.
1. Накануне забора крови необходима коррекция гипокалиемии после измерения калия плазмы.
2. Больной не должен ограничивать потребление соли.
3. Отменить препараты, влияющие на показатели АРС не менее чем за 2 нед:
спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид;
диуретики;
продукты из корня солодки;
β-адреноблокаторы, центральные α-адреномиметики [клонидин (клофелин•), α-метилдопа],
НПВС;
ИАПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ренина, дигидропиридиновые
блокаторы кальциевых каналов.
4. При необходимости контроля АГ лечение проводится препаратами с минимальным влияни-
ем на уровень альдостерона: доксазозин, верапамил, гидралазин.
Б. Забор крови осуществляется:
в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении в течение не более
2 ч; перед забором крови пациент должен сидеть в течение 5-10 мин;
избегать сжимания кулака;
набирать кровь не ранее чем через 5 с после снятия турникета;
доставка в лабораторию и сепарация плазмы не позднее 30 мин после забора;
до центрифугирования держать пробирку при комнатной температуре, после центрифугирова-
ния плазменный компонент подвергнуть быстрой заморозке

Пациентам с положительным АРС до проведения дифференциального диагноза форм ПГА необходимо проведение одного из 4 подтверждающих ПГА тестов

(табл. 15.7).

Таблица 15.7. Тесты, подтверждающие первичный гиперальдостеронизм

Подтверждающий ПГА тест	**Методика**	**Интерпретация**	**Комментарии**
Тест с натриевой нагрузкой	Увеличить потребление натрия (~6 г) в день в течение 3 дней, под контролем суточной экскреции натрия, калиемии на фоне приема препаратов калия. Суточная экскреция альдостерона определяется с утра 3-го дня теста	ПГА маловероятен при суточной экскреции альдостерона менее 10 мг или 27,7 нмоль (исключая сопутствующую ХПН, когда экскреция альдостерона снижена). Диагноз ПГА высоковероятен при повышении суточной экскреции альдостерона >12 мг (>33,3 нмоль)	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипо- калиемии. Наиболее предпочтительна HPLC-тандемная масс-спектрометрия
Тест с физиологическим раствором	Лежа за 1 ч до начала утренней (с 8:00-9:30) 4-часовой внутривенной инфузии 2 л 0,9% натрия хлорида. АРП, альдостерон, кортизол, калий в	ПГА маловероятен при постинфузи-онном уровне альдостерона <5 нг/дл. Диагноз ПГА высоковероятен при альдо-	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипо- калиемии

https://t.me/medicina_free

	базальной точке и альдостерон через 4 ч	стероне >10 нг/дл. Серая зона между 5 и 10 нг/дл	
Супрессивный тест с флу- дрокортизоном (кортинеф-фом*)	Флудрокортизон 0,1 мг перорально каждые 6 ч в течение 4 дней; прием препаратов калия каждые 6 ч под контролем K+ 4 раза в день; медленная инфузия 30 ммоль натрия хлорида 3 раза в день. Без ограничения пищевой соли, на 4-й день альдостерон, АРП и кортизол в 7 и 10:00	Альдостерон на 4 день >6 нг/дл подтверждает ПГА при АРП <1 нг/мл/ч и уровне кортизола не ниже, чем при заборе в 7 ч утра (для исключения влияния кортикотропина)	Считается самым чувствительным тестом в отношении ПГА; безопасным в сравнении с нагрузочными натриевыми тестами; не зависит от влияния ренина на уровень альдостерона; необходимо учитывать влияние калиемии и кортикотропина (требует опыта)
Тест с каптоприлом	25-50 мг каптоприла перорально не ранее чем через час после утреннего подъема. Забор крови на АРП, аль- достерон и кортизол перед приемом препарата и через 1-2 ч (сидя)	В норме каптоприл снижает альдостерон более чем на 30%. При ПГА альдостерон сохраняется повышенным при низкой АРП. При ИГА, в отличие от АПА, может отмечаться некоторое снижение альдостерона	Существенное количество ложноотри-цательных и сомнительных результатов

В настоящий момент наиболее приемлемым для клинического применения считается тест с физиологическим раствором.

Диагностика семейных форм

У больных с дебютом ПГА в возрасте до 20 лет и с отягощенным семейным анамнезом по ПГА или ОНМК в возрасте до 40 лет необходимо выполнять генетическое тестирование для исключения семейных форм ПГА.

Семейный гиперальдостеронизм I типа - ГЗГА. Синдром семейного гипе-ральдостеронизма I типа наследуется по аутосомно-доминантному типу и обуславливает менее 1% случаев ПГА.

Семейный гиперальдостеронизм II и III типа наследуется по аутосомно-доминантному типу и, возможно, генетически гетерогенен. В отличие от семейного гиперальдостеронизма I типа, уровень альдостерона при II и III типа не подавляется при супрессивной пробе с дексаметазоном. Семьи с семейным гиперальдостерониз-мом II и III типа могут иметь АПА, ИГА и быть клинически неотличимы от пациентов с очевидным спорадическим ПГА. Хотя семейный гиперальдостеронизм II и III типа встречается чаще, чем I тип, составляя, по крайней мере, 7% пациентов с ПГА, истинная распространенность синдрома неизвестна.

АПА может достаточно редко выявляться при синдроме МЭН-1.

Топическая диагностика

Альдостеромы имеют, как правило, небольшой размер - от 1 до 3 см.

Всем пациентам с ПГА необходимо проведение КТ надпочечников для определения подтипа ПГА и исключения АКР. МРТ не имеет преимущества перед КТ в оценке форм ПГА, при этом является более дорогим и имеющим меньшее пространственное разрешение, чем КТ.

По результатам КТ при ПГА может выявляться отсутствие патологии надпочечников, односторонняя макроаденома (более 1 см), минимальное одностороннее утолщение ножек надпочечника, односторонняя микроаденома (менее 1 см), двусторонние макроили микроаденомы (или комбинация). Для дифференцировки форм ПГА полученные результаты следует анализировать в комплексе с селективным венозным забором крови и, если нужно, со вспомогательными тестами. На КТ АПА может определяться в виде небольших узлов пониженной плотности (обычно менее 2 см в диаметре). При ИГА надпочечники на КТ могут выглядеть как неизмененными, так и имеющими узловые изменения. АКР с гиперпродукцией альдостерона почти всегда более 4 см в диаметре, и, как у большинства АКР, на КТ можно выявить подозрительные в отношении злокачественного характера опухоли признаки.

Небольшие АПА могут быть расценены как ИГА при двустороннем или множественном характере узлового поражения надпочечников или не быть выявлены за счет малого размера. Кроме того, «очевидные» надпочечниковые микроаденомы фактически могут оказаться участками очаговой гиперплазии - диагностическая ошибка в этом случае приводит к необоснованному выполнению односторонней адреналэктомии. Кроме того, односторонние гормонально-неактивные макроаденомы надпочечника достаточно типичны для лиц старше 40 лет и на КТ не отличаются от АПА.

ОНГ может выявляться на КТ в виде увеличения надпочечника в размерах или полностью соответствовать рентгенологической картине нормальных надпочечников.

Выполнение селективного венозного забора крови является крайне актуальным у больных, потенциально нуждающихся в оперативном лечении. Исследование должно проводиться опытным специалистом.

Сравнительный селективный венозный забор крови

Латерализация источника гиперпродукции альдостерона крайне важна для выбора адекватного метода лечения при ПГА. Дифференциальный диагноз одностороннего или двустороннеого поражения надпочечников необходим из-за того, что односторонняя адреналэктомия при АПА или ОНГ приводит к нормализации уровня калия и улучшению течения АГ у всех больных и к полному излечению от АГ от 30 до 60% пациентов; при двустороннем поражении ИГА и ГЗГА как односторонняя, так и тотальная адреналэктомия редко улучшают течение АГ: методом выбора в этой ситуации является консервативная терапия. При одностороннем поражении можно рассматривать медикаментозную терапию при отсутствии прагматической пользы от операции (вторичное поражение сердца, почек, последствия ОНМК, высокий риск операции) или при отказе от хирургического лечения.

Визуализирующие методы не могут надежно выявлять микроаденомы или с уверенностью отличать гормонально-неактивные опухоли от АПА, что делает селективный венозный забор крови наиболее точным методом дифференциального диагноза форм ПГА. Необходимость его применения обсуждается только для пациентов с доказанным диагнозом ПГА и при перспективах хирургического лечения.

Чувствительность и специфичность селективного венозного забора крови при выявлении латерализации гиперпродукции альдостерона - 95 и 100% (КТ - 78 и 75% соответственно).

https://t.me/medicina_free

Наиболее трудный аспект селективного венозного забора крови - катетеризация правой надпочечниковой вены (которая короче левой и впадает непосредственно в нижнюю полую, а не в почечную вену), тем не менее число результативных определений быстро растет с увеличением опыта специалиста. В центрах с опытными радиологами число осложнений селективного венозного забора крови менее 2,5%. В настоящий момент существует три протокола для селективного венозного забора крови:

• нестимулируемый забор крови;

• нестимулируемый забор крови в комбинации с кортикотропин-стимули-рованным (болюсное введение) забором крови;

• кортикотропин-стимулированный (непрерывной капельной инфузией) забор крови.

Необходимо отметить, что на момент написания этой главы руководства кор-тикотропин короткого действия в России недоступен (препарат не лицензирован), в связи с чем в РФ возможно лишь выполнение селективного венозного забора крови по первому протоколу. Тем не менее считаем необходимым изложение нюансов всех протоколов в надежде на возможность применения препарата в недалеком будущем.

Одновременный двусторонний селективный венозный забор крови является трудным для выполнения методом и используется немногочисленными исследователями; большинство специалистов предпочитают применение непрерывной инфузии кортикотропина во время селективного венозного забора крови для того, чтобы:

• минимизировать стресс-индуцированные колебания уровня альдостерона;

• увеличить градиент кортизола между надпочечниковой и нижней полой венами;

• подтвердить селективность забора крови из надпочечниковых вен;

• максимизировать уровень альдостерона из АПА и избежать несекреторной фазы.

Надпочечные вены катетеризируются через бедренную вену, положение наконечника катетера проверяется аккуратным введением минимального количества контраста. Селективный забор слева типично производится при положении наконечника катетера в точке соединения нижней диафрагмальной и левой над-почечниковой вен. Затруднения в катетеризации правой надпочечниковой вены связаны с тем, что она очень короткая и впадает в нижнюю полую вену под острым углом. В первую очередь определяется концентрация кортизола. Соотношение концентрации кортизола в надпочечниковой и периферической вене составляет более чем 10:1 при инфузионной стимуляции кортикотропином и более чем 3:1 без использования стимуляции.

Различие между уровнями концентрации альдостерона и кортизола справа и слева должно корректироваться в соответствии с эффектом разведения их концентрации за счет нижней диафрагмальной вены, которая впадает в левую надпочечниковую вену, и если справа забор крови выполнен неселективно - то за счет потока в нижней полой вене. В таких случаях применяется термин «уровень альдостерона, корректированный по уровню кортизола» или «кортизол-корректированный альдостерон». При использовании непрерывной инфузионной кортикотропин-стимуляции для подтверждения односторонней продукции альдостерона диагностическим значением является соотношение кортизол-корректированного уровня альдостерона 4:1 между стороной с повышенной секрецией и низким уровнем секреции.

При отсутствии стимуляции кортикотропином селективный венозный забор крови должен выполняться в утренние часы после ночного горизонтального положения. Этот подход помогает избежать колебания концентрации альдостерона у больных с ангиотензин-зависимыми вариантами ПГА, а утренний высокий уровень эндогенного кортикотропина оказывает стимулирующее влияние при всех вариантах ПГА.

При отсутствии стимуляции кортикотропином считают эффективным латера-лизирующим показателем односторонней гиперсекреции альдостерона превышение соотношения 2:1. Другие авторы предлагают ориентироваться на сравнение уровня кортизола и альдостерона при селективном заборе с одновременно полученными показателями в периферической крови. Когда показатели, полученные из одной надпочечниковой вены, значительно (обычно, по крайней мере, в 2,5 раза) больше, чем на периферии (нижняя полая вена), а в другой надпочечнико-вой вене практически соответствуют периферийной крови - этот факт указывает на подавление секреции в контрлатеральном надпочечнике.

При отсутствии результата, связанного с неадекватным положением катетера, сомнительным соотношением латерализации, клиницист может:

• повторить селективный венозный забор крови;

• проводить лечение антагонистами минералкортикоидных рецепторов (АМКР);

• предпринять одностороннюю адреналэктомию, обоснованную результатами других исследований (например, КТ), что наиболее обосновано при возрасте пациента до 40 лет.

ЛЕЧЕНИЕ

Эндоскопическая адреналэктомия - оптимальный вариант лечения одностороннего ПГА (АПА и ОНГ).

Основная цель предоперационной подготовки - нормализация АД и гипока-лиемии. Это может потребовать назначения АМКР и задержать хирургическое лечение.

Одностороннее эндоскопическое удаление надпочечника нивелирует гипо-калиемию и улучшает течение АГ почти у 100% пациентов с односторонними вариантами ПГА. Полное излечение АГ (АД <140/90 мм рт. ст. без антигипертен-

зивной терапии) отмечается примерно у 50% (от 35 до 60%) пациентов с АПА. Достижение адекватного контроля АГ на фоне гипотензивной терапии увеличивается до 56-77%.

Пациентам с односторонним вариантом ПГА, у которых по каким-либо причинам операция не проводилась, показано медикаментозное лечение.

Послеоперационное ведение

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Нормализация АД или максимальное улучшение течения АГ в типичных случаях наступает через 1-6 мес после односторонней адреналэктомии при АПА, но этот период у части больных составляет до 1 года.

При двусторонней гиперплазии надпочечников рекомендовано вести больных с применением АМКР: в качестве первичного препарата предлагается спиронолок-тон или, как альтернатива, эплеренон.

Двусторонний вариант ПГА представлен ИГА, двусторонними АПА и ГЗГА. По сводным данным литературы, при анализе послеоперационного состояния 99 больных с ИГА (односторонняя или тотальная адреналэктомия) только у 19% отмечено улучшение течения АГ. В настоящий момент отсутствуют рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования об относительной эффективности лекарственного лечения ПГА. Тем не менее знание патофизиологических аспектов ИГА и большой клинический опыт позволяют предложить несколько фармакологических стандартов лечения.

Антагонисты минералкортикоидных рецепторов

АМКР эффективно снижают АД и обеспечивают независимую от АГ органную защиту от избытка минералкортикоидов.

Спиронолактон более сорока лет является препаратом выбора в медикаментозном лечении ПГА. При ИГА отмечается снижение систолического АД на 25%, диастолического на 22% в ответ на 50-400 мг спиронолактона в день.

Гинекомастия при лечении спиронолактоном является дозозависимым эффектом. В исследованиях приводятся данные о наличии гинекомастии у 6,9% пациентов после 6 мес лечения в дозе <50 мг в день и у 52% пациентов при лечении спиронолактоном в дозе >150 мг в день.

Точный уровень менструальных расстройств у пациенток в пременопаузе при терапии спиронолактоном неизвестен. Близкий по структуре препарат кан-ренон (калия канреноат) характеризуется меньшим количеством сексуальных расстройств, связанных с побочными эффектами стероидов. Тиазидные диуретики (триамтерен, амилорид), назначенные в небольших дозах, позволяют снизить дозу спиронолактона и, таким образом, уменьшить его побочные эффекты.

При двусторонней гиперплазии надпочечников начальная доза спиронолакто-на 12,5-25 мг однократно, ежедневно. Эффективная доза титруется постепенно до максимальной дозы 100 мг в день.

Эплеренон - селективный АМКР, в отличие от предшественников, не является агонистом прогестерона, не имеет антиандрогенного эффекта, в связи с чем число неблагоприятных эндокринных побочных эффектов меньше, чем у спиронолак-тона. Активность эплеренона как АМКР составляет около 60% активности спи-ронолактона. Для оптимального эффекта препарат назначается дважды в день, что связано с более коротким периодом полувыведения, чем у спиронолактона. Стартовая доза для эплеренона 25 мг два раза в день. Несмотря на высокую стоимость, при выраженных побочных эффектах спиронолактона более селективный эплеренон является альтернативным препаратом.

У больных с III стадией ХПН спиронолактон и эплеренон создают высокий риск гиперкалиемии, для больных с IV стадией ХПН препараты противопоказаны.

Повышение реабсорбции натрия в дистальном канальце петли нефрона является главным механизмом влияния альдостерона на уровень калия и натрия в плазме. Из доступных антагонистов натриевых каналов рассматриваются амилорид и триамтерен. Действие амилорида наиболее изучено в отношении ПГА. Несмотря на меньшую эффективность в сравнении со спиронолактоном, амилорид является хорошо переносимым калийсберегающим диуретиком и может улучшить течение АГ и корректировать уровень гипокалиемии у больных с ПГА, не вызывая побочных эффектов стероидного генеза. В отличие от АМКР, амилорид не является протектором эндотелия.

Пациентам с ГЗГА рекомендовано использование минимальной титрованной дозы глюкокортикоидов, которая нормализует АД и уровень калия сыворотки. Лечение с применением АМКР не является в данном случае предпочтительным.

Лечение ГЗГА проводится глюкокортикоидами с целью частичной супрессии кортикотропина. Рекомендовано использование синтетических глюкокортикои-дов (дексаметазон или преднизолон), действующих длительнее гидрокортизона. В идеале прием препарата должен производиться поздно ночью для эффективной супрессии утреннего, физиологически повышенного уровня кортикотропина. Для оценки эффективности терапии и предотвращения передозировки необходимо определение АРП и концентрации альдостерона.

Начальная доза дексаметазона для взрослых 0,125-0,25 мг ежедневно, для пред-низолона 2,5-5 мг ежедневно. Прием препарата желателен в ночное время.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C., Gomez-Sanchez C.E., Mantero F., Stowasser M., Young W.F. Jr, Montori V.M. Guidelines for Management of Patients with Primary Aldosteronism // J. Clin. Endocrin. Metab. - June 13, 2008.

2. Conn J.W. Primary aldosteronism: a new clinical syndrome // J. Lab. Clin. Med. - 1955. - Vol. 45. - P. 3-17.

3. Stowasser M., Gordon R.D. The aldosterone-renin ratio for screening for primary aldosteronism // Endocrinologist. - 2004. - Vol. 14. - P. 267-276.

4. Young W.F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2007. - Vol. 66. - P. 607-618.

5. Gordon R.D. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. In: Zanchetti A (ed) Clinical medicine series on hypertension. - McGraw-Hill International, Maidenhead, UK,

2001. - P. 101-111.

6. Young W.F., Stanson A.W., Thompson G.B., Grant C.S., Farley D.R., van Heerden J.A. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism // Surgery. -

2004. - Vol. 136. - P. 1227-1235.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

7. Nwariaku F.E., Miller B.S., Auchus R., Holt S., Watumull L., Dolmatch B., Nesbitt S., Vongpatanasin W., Victor R., Wians F., Livingston E., Snyder W.H., 3rd Primaryhyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome // Arch.

Surg. - 2006. - Vol. 141. - P. 497-502.

8. Rossi H., Kim A., Prinz R.A. Primary hyperaldosteronism in the era of laparoscopic adrenalectomy // Am. Surg. - 2002. - Vol. 68. - P. 253-256; discussion 256-7.

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Тюльпаков А.Н.

ВДКН - группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Общее

в патогенезе данных состояний - снижение синтеза кортизола, ведущее к гиперпродукции АКТГ и, как следствие, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза.

В настоящее время принято выделять шесть клинических вариантов ВДКН (рис. 15.4):

- липоидная гиперплазия надпочечников (дефект белка StAR или дефицит P450scc);
- дефицит 3β-HSD;
- дефицит P450c17 (17α-гидроксилаза/17,20-лиаза) - синдром Беглиери;
- дефицит P450c21 (21-гидроксилаза);
- дефицит P450c11 (11β-гидроксилаза);
- дефицит P450OR (оксидоредуктаза).

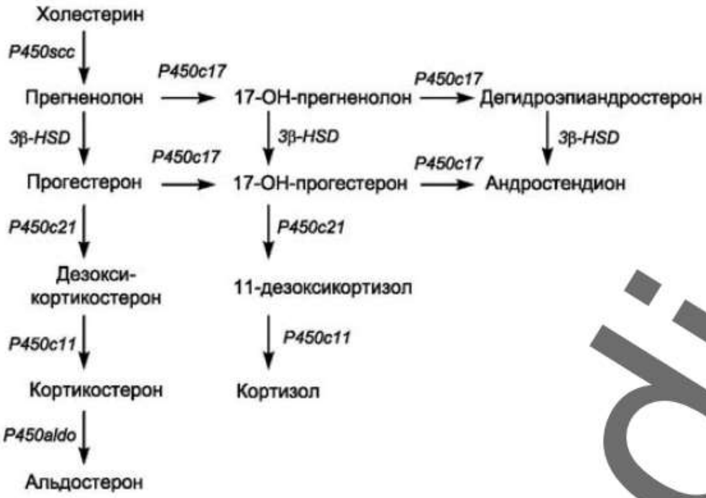


Рис. 15.4. Схема биосинтеза стероидных гормонов в надпочечниках и половых железах. P450scc (CYP11A) (энзим отщепления боковой цепи, 20,22-десмолаза); 3β-HSD - 3β-гидроксистероиддегидрогеназа/Δ5→Δ4 изомераза; CYP17 - P450c17 (17α-гидроксилаза/17,20-лиаза); CYP21 - P450c21 (21-гидроксилаза); CYP11B1 - P450c11 (11β-гидроксилаза); CYP11B2 - P450aldo (альдостеронсинтаза); 17β-HSD - 17β-гидроксистероиддегидрогеназа; CYP19 - P450arom (ароматаза)

Липоидная гиперплазия надпочечников - синдром Прадера

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В основе большинства случаев липоидной гиперплазии надпочечников лежат дефекты гена STAR, кодирующего белок StAR (острый стероидогенный регулятор). Реже заболевание вызывают дефекты гена CYP11A1, кодирующего P450scc (20,22-десмолаза). Оба белка необходимы для осуществления первого этапа биосинтеза стероидных гормонов - превращения холестерина в прегненолон. При липоидной гиперплазии надпочечников имеет место полное нарушение синтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в половых железах.

Вследствие нарушения синтеза тестостерона в яичках уже на ранних этапах эмбриогенеза у генетических мальчиков не происходит маскулинизации наружных половых органов, при этом, однако, происходит регресс дериватов женских внутренних половых органов (ложный мужской гермафродитизм). У девочек формирование наружных и внутренних половых органов не нарушено. Гипофункция яичников может развиться лишь на фоне стимуляции тропными гормонами в пубертатном периоде.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание манифестирует симптомами сольтеряющего криза уже в течение первых двух недель жизни. Отмечают срыгивание, рвоту, анорексию, потерю веса, пигментацию кожи. Возможны также проявления синдрома дыхательных расстройств. В биохимическом анализе крови определяют гиперкалиемию, гипо-натриемию, гипохлоремию, метаболический ацидоз, гипогликемию и повышение уровня мочевины. Повышена экскреция натрия с мочой.

ДИАГНОЗ

Диагноз ставят на основании сочетания клиники НН, ложного мужского гермафродитизма (у генетических мальчиков) и выраженного снижения секреции всех стероидных гормонов. Уровни глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов в крови и моче (как базальные, так и после стимуляции АКТГ), как правило, не поддаются детекции. Наружные половые органы как у

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

генетических мальчиков, так и девочек сформированы полностью по женскому типу. Единственный достоверный метод подтверждающей диагностики - молекулярно-генетические исследования, при которых определяют мутации в генах STAR или CYP11A1.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводят с помощью глюкокортикоидов и минералокортикоидов (см. ниже). Генетических мальчиков целесообразно адаптировать в женском паспортном поле, и яички должны быть удалены. В пубертате пациентам обоего пола показана ЗГТ эстрогенами.

Дефицит 3b-гидроксистероиддегидрогеназы

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В основе заболевания лежат дефекты гена HSD3B2, кодирующего фермент 3β-гидроксистероиддегидрогеназу II типа. 3β-HSD необходим для превращения Δ5-стероидов прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и ДГЭА в соответствующие им Δ4-стероиды: прогестерон, 17-гидроксипрогестерон и андростендион. HSD3B2 экспрессирован в коре надпочечников и половых железах.

Недостаточность 3β-HSD приводит к нарушению синтеза всех классов стероидов в надпочечниках и половых железах. Секретируемый в избытке ДГЭА обладает слабой андрогенной активностью, однако в периферических тканях возможен его частичный переход в андростендион и тестостерон. Суммарное количество андро-генов при этом недостаточно для адекватной маскулинизации наружных половых органов у плода с генетически мужским полом, однако избыточно для плода женского пола и приводит к внутриутробной вирилизации у девочек.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

К типичным проявлениям заболевания относится тяжелая НН, возникающая на первом месяце жизни. Наружные половые органы как у мальчиков, так

и у девочек сформированы, как правило, по смешанному типу. У мальчиков определяют недоразвитый половой член, гипоспадию II или III степени, частичное сращение лабиоскротальных складок, урогенитальный синус и слепо заканчивающееся влагалище. Яички, как правило, пальпируются в мошонке. Дериваты мюллеровых протоков отсутствуют. У девочек отмечается вирилизация наружных половых органов, выраженность которой, как правило, соответствует степени III по Прадеру (рис. 15.5).

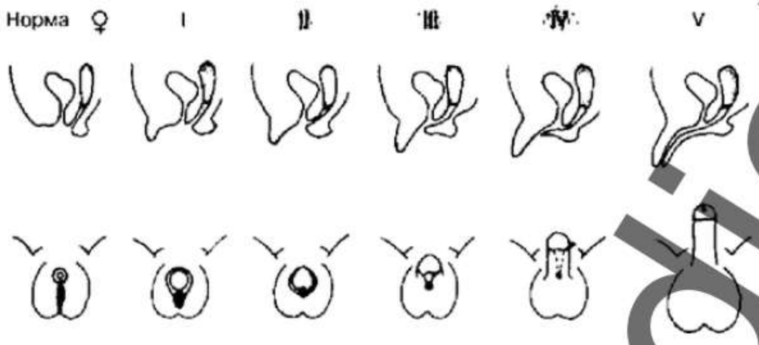


Рис. 15.5. Степень вирилизации наружных половых желез по Прадеру **ДИАГНОЗ**

С помощью биохимических методов исследования диагноз недостаточности 3β-HSD устанавливается на основании повышения сывороточных уровней Λ5-стероидов (прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, ДГЭА) и повышения соотношения Δ5/Δ4-стероидов. Диагноз подтверждается при выявлении мутаций в гене HSD3B2.

ЛЕЧЕНИЕ

В большинстве случаев показана сочетанная ЗГТ глюко- и минералокортикои-дами.

Генетические мальчики в зависимости от степени маскулинизации наружных половых органов могут быть адаптированы как в мужском, так и женском паспортном поле. У генетических девочек проводят феминизирующую пластику наружных половых органов.

Дефицит Р450с17 (17а-гидроксилаза/17,20-лиаза)

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причина заболевания - дефекты гена CYP17. Кодируемый данным геном фермент P450c17 активирует 17α-гидроксилирование прегненолона и прогестерона соответственно до 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона, а также последующее превращение этих стероидов в ДГЭА и андростендион посредством расщепления С17, 20-углеродного мостика. Эти ферментативные активности необходимы для биосинтеза стероидов как в надпочечниках, так и половых железах.

Результат дефицита 17α-гидроксилазы - нарушение синтеза кортизола, что приводит к гиперпродукции АКТГ и активации синтеза предшественников

альдостерона. Избыточная секреция дезоксикортикостерона вызывает задержку натрия и подавление ренин-ангиотензиновой системы - основного регулятора клубочковой зоны коры надпочечников. Явных симптомов НН при нехватке данного фермента обычно не отмечают, что обусловлено избытком кортикостерона, обладающего глюкокортикоидной активностью. Снижение активности 17/20-лиазы ведет также к нарушению синтеза половых гормонов в надпочечниках и половых железах. В результате этого у плода с генетически мужским полом происходит недоразвитие наружных половых органов разной степени выраженности (как правило, почти феминное строение), что ведет к возникновению ложного мужского гермафродитизма. У генетических женщин формирование внутренних и наружных половых органов не нарушено, а гипофункция яичников развивается только в пубертате.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Наружные половые органы у генетических мальчиков при рождении имеют полное феминное строение или степень маскулинизации минимальна. Яички обычно не пальпируются, так как расположены в полости малого таза или в области пахового кольца. Определяется слепо заканчивающееся влагалище. Дериваты мюллеровых протоков отсутствуют. У генетических девочек внутренние и наружные половые органы при рождении не изменены.

При данной форме развивается низкорениновая АГ. У детей раннего возраста АГ - не обязательный признак.

ДИАГНОЗ

У новорожденных заболевание может быть заподозрено при выявлении ложного мужского гермафродитизма в сочетании с синдромом избытка минералокор-тикоидов.

При лабораторном исследовании определяют гипокалиемию, снижение сывороточного уровня половых гормонов, повышение уровня гонадотропинов, низкую активность ренина в плазме и повышение концентраций кортикостерона и деокси-кортикостерона. Диагноз подтверждается при выявлении мутаций в гене CYP17.

ЛЕЧЕНИЕ

Необходима ЗГТ глюкокортикоидами, направленная на возмещение дефицита кортизола и подавление АКТГ-зависимого синтеза деоксикортикостерона. Генетических мальчиков целесообразно адаптировать в женском паспортном поле. Яички должны быть удалены. Начиная с пубертатного возраста проводят ЗГТ эстрогенами.

Дефицит P450c21 (21-гидроксилаза)

Более 90% всех случаев ВДКН приходится на дефицит P450c21. Популяционная частота классического варианта данного заболевания варьирует в разных странах от 1 на 10 тыс. до 1 на 15 тыс., достигая в отдельных генетических изолятах частоты 1 на 280 (эскимосы Юпик) и 1 на 2000 (остров Реюнион в Индийском океане).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В основе заболевания лежат мутации гена CYP21, кодирующего P450c21 (21-гидро-ксилазу). P450c21 отвечает за 21-гидроксилирование прогестерона и 17-гидроксипро-гестерона соответственно в деоксикортикостерон и 11-деоксикортизол.

При дефиците CYP21 нарушен синтез глюкокортикоидов и минералокортикои-дов в коре надпочечников. Дефицит кортизола приводит к АКТГ-опосредованному

повышению активности интактных этапов стероидогенеза и, как следствие, избыточной продукции субстанций, для синтеза которых не нужно 21-гидроксили-рование, преимущественно 17-гидроксипрогестерона - субстрата для синтеза андростендиона и тестостерона. Избыточная секреция андрогенов надпочечниками плода с генетически женским полом ведет к вирилизации наружных половых органов, степень которой может варьировать от умеренно выраженной клиторо-мегалии (стадия I по Прадеру) до полного сращения больших половых губ и формирования пенильной уретры (стадия V по Прадеру, см. рис. 14-5). Внутренние половые органы у девочек при этом не изменены. У мальчиков внутриутробный избыток надпочечниковых андрогенов не оказывает заметного эффекта на формирование половых органов.

Несмотря на то, что CYP21 участвует в синтезе как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов, у части больных (по разным данным, от 30 до 50%) для заболевания нехарактерна явная НН. Исходя из этого, клинически принято выделять две основные формы дефицита CYP21: сольтеряющую и простую вирильную.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При рождении у девочек при недостаточности CYP21 отмечают различную степень вирилизации наружных половых органов (от стадии I до стадии V по Прадеру, см. рис. 14.5). У мальчиков наружные половые органы не изменены. В последующем избыток надпочечниковых андрогенов как у мальчиков, так и у девочек приводит к развитию синдрома ложного ППС. При сольтеряющей форме, помимо указанных выше симптомов, заболевание выражается также надпочечниковой недостаточностью. Как правило, со второй недели жизни отмечают потерю веса, срыгивания, рвоту, анорексию, пигментацию кожи. В последующем состояние прогрессивно ухудшается, развиваются гиповолемия, сосудистый коллапс и шок. Без лечения больные погибают. На фоне сольтеряющего криза в биохимическом анализе крови определяют гиперкалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, метаболический ацидоз, гипогликемию и повышение уровня мочевины.

ДИАГНОЗ

С помощью биохимических методов исследования диагноз устанавливают при обнаружении повышенного уровня 17-гидроксипрогестерона в крови. К типичным изменениям гормонального профиля относится также повышение активности ренина в плазме. Подтверждающая диагностика осуществляется при выявлении мутаций в гене CYP21.

ЛЕЧЕНИЕ

При дефиците CYP21 необходима ЗГТ глюкокортикоидами, направленная на возмещение дефицита кортизола и подавление АКТГ-зависимого синтеза предшественников надпочечниковых андрогенов. Лечение минералокортикоидами необходимо проводить при сольтеряющей форме дефицита CYP21, а также у больных с простой вирильной формой с выявленным повышением активности ренина в плазме. У девочек проводят феминизирующую пластику наружных половых органов.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

В настоящее время в России, как и в большинстве развитых стран мира, проводят неонатальный скрининг на дефицит P450c21. Скрининг основан на определении повышенного уровня 17-гидроксипрогестерона в пятне крови, полученном на 4-е сутки жизни (у недоношенных - на 10-е сутки). Цель скрининга - установление диагноза в максимально раннем возрасте, что позволяет начать ЗГТ еще до возникновения симптомов НН.

Дефицит P450c11 (11b-гидроксилаза)

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

https://t.me/medicina_free

Причина заболевания - дефекты гена CYP11B1, кодирующего фермент P450c11 (11β-гидроксилазу). P450c11 необходим для 11β-гидроксилирования 11-дезокси-кортикостерона в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол.

При дефиците P450c11 нарушен синтез кортизола, что приводит к стимуляции секреции АКТГ и избыточной продукции предшественников, образующихся проксимально к данному этапу стероидогенеза. Избыток деоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью, ведет к задержке натрия, повышению АД и подавлению активности ренин-ангиотензиновой системы. Кроме этого, при недостаточности P450c11 происходит накопление предшественников андрогенов, что служит причиной развития ложного женского гермафродитизма и ППС надпочечникового генеза.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При недостаточности P450c11 у девочек при рождении отмечают вирилизацию наружных половых органов. Степень вирилизации может быть столь значительной (стадии IV-V по Прадеру), что пациентов ошибочно регистрируют в мужском поле и воспитывают как мальчиков. У генетических мальчиков формирование наружных половых органов не нарушено. У большинства больных заболевание сопровождается также повышением АД. Следует отметить, что, хотя для данного варианта ВДКН характерен избыток минералокортикоидов, иногда у детей раннего возраста заболевание может выражаться синдромом потери соли.

ДИАГНОЗ

Биохимически диагноз подтверждается при выявлении повышенных уровней 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона в крови. Активность ренина в плазме снижена. Диагноз верифицируется на молекулярном уровне при исследовании гена CYP11B1.

ЛЕЧЕНИЕ

При дефиците CYP11B1 необходима ЗГТ глюкокортикоидами, направленная на возмещение дефицита кортизола и подавление АКТГ-зависимого синтеза дезоксикортикостерона и предшественников надпочечниковых андрогенов. Так же как и при дефиците P450c21, у девочек проводят феминизирующую пластику наружных половых органов.

Дефицит P450-оксидоредуктазы

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причина заболевания - дефекты гена POR, кодирующего фермент P450-оксидоредуктазу, которая представляет собой флавопротеин, снабжающий молекулами кислорода все микросомальные ферменты семейства цитохрома P450,

включая P450c21 и P450c17.

При дефиците P450-оксидоредуктазы будут отмечаться проявления сочетанно-го дефицита P450c21 и P450c17.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При недостаточности P450-оксидоредуктазы у девочек при рождении можно наблюдать умеренную вирилизацию наружных половых органов (как правило, не превышающую стадию III по Прадеру). Постнатального прогрессирования

вирилизации нет. У мальчиков формирование наружных половых органов либо не нарушено, либо наблюдается клиника умеренно выраженного ложного мужского гермафродитизма, но с преобладанием мужского строения. У части пациентов отмечаются умеренно выраженные проявления сочетанного дефицита глюко-и минералокортикоидов.

ДИАГНОЗ

Биохимически диагноз подтверждается при выявлении повышенных уровней 17-гидроксипрогестерона, 17-гидроксипрегненолона, прогестерона, прегненоло-на, дезоксикортикостерона и кортикостерона. Диагноз верифицируется на молекулярном уровне при исследовании гена POR.

ЛЕЧЕНИЕ

При дефиците P450-оксидоредуктазы некоторым больным показана ЗГТ глюко-и минералокортикоидами. Потребность в лечении устанавливают индивидуально, исходя из клинических проявлений, показателей АКТГ и активности ренина в плазме. При необходимости проводят корригирующую пластику наружных половых органов.

Суммарная характеристика форм ВДКН представлена в табл. 15.8.

ПРИНЦИПЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Основа терапии ВДКН - возмещение дефицита кортизола и, как следствие, подавление АКТГ-зависимой продукции предшественников стероидогенеза в коре надпочечников. При проведении ЗГТ дозу глюкокортикоидов подбирают с учетом физиологического уровня секреции кортизола. Доказано, что в норме среднее количество секретируемого кортизола составляет 12,5±3,0 мг/м^2 поверхности тела в сутки, а по некоторым данным, еще ниже - 6,8±1,9 мг/м^2. Исходя из этого поддерживающая доза глюкокортикоидов при перерасчете на гидрокортизон составляет 10-15 мг/м^2 поверхности тела в сутки. При выборе препарата следует учитывать возраст пациента. Пролонгированные аналоги глюкокортикои-дов (преднизолон, дексаметазон), обладая высокой активностью и выраженным АКТГ-супрессивным эффектом, вместе с тем вызывают и значительное торможение роста, поэтому их использование у детей менее предпочтительно, чем у взрослых. В раннем возрасте более целесообразно применение естественного глюкокор-тикоида - таблетированного гидрокортизона (кортефа•). Дозу гидрокортизона распределяют поровну на три приема, интервалы между которыми составляют около 8 ч. Преднизолон назначают в два приема (рано утром и в вечерние часы), доза составляет 3-3,5 мг/м^2 поверхности тела в сутки. Взрослые могут быть переведены на одноразовый прием дексаметазона.

На фоне стресса (интеркурентные заболевания, подготовка к хирургическому вмешательству и др.) дозу глюкокортикоидов увеличивают в 2-3 раза.

При сольтеряющем синдроме, как клинически выраженном, так и скрытом, диагностируемом на основании повышения активности ренина в плазме, показана терапия минералокортикоидами. Препараты выбора - пероральные минерало-кортикоиды флудрокортизона или флудрокортизон (кортинефф•). Дозу мине-ралокортикоидов подбирают по активности ренина в плазме. Как

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

правило, доза флудрокортизона составляет 0,05-0,15 мг в сутки (на два приема). Необходимо подчеркнуть, что у детей первых лет жизни абсолютная доза минералокорти-коидов приблизительно такая же, как и в более старшем возрасте. Это связывают с тем, что почки у детей раннего возраста относительно резистентны к действию минералокортикоидов. На фоне адекватной терапии минералокортикоидами, как правило, нет необходимости в дополнительном назначении хлорида натрия

Таблица 15.8. Характеристика различных форм врожденной дисфункции коры надпочечников

Форма	Клиника	Лабораторные данные	Лечение
Дефект белка StAR или дефицит P450scc	Сольтеряющий синдром Ложный мужской гермафродитизм Гипогонадизм	Низкие/неопределяемые уровни всех стероидных гормонов (как базальные, так и на стимуляции АКТГ) Отсутствие или снижение ответа на чХГ у генетических мужчин ↑ АКТГ ↑ Активность ренина в плазме	ЗГТ глюкокортикоидами и минера- локортикоидами ЗГТ эстрогенами после 12 лет Гонадэктомия у генетических мужчин
Дефицит 3ßHSD	Классическая форма: сольтеряющий синдром (у большинства больных); ложный мужской и женский гермафродитизм. Неклассическая форма: преждевременное адренархе, дисменорея, гирсутизм, акне, инфертильность	↑ Базальные и АКТГ-стимулированные Δ5-стероиды (прегненолон, 17-ОН-прегненолон, ДГЭА) ↑ Δ5/Δ4-стероиды Подавление повышенного уровня надпочечнико-вых стероидов при лечении глюкокортикоидами ↑ АКТГ ↑ Активность ренина в плазме	ЗГТ глюкокортикоидами и минера-локортикоидами Хирургическая пластика наружных половых органов и, при необходимости, ЗГТ половыми стероидами в соответствии с выбранным паспортным полом
Дефицит P450c21	Классическая форма: сольтеряющий синдром (у большинства больных); ложный женский гермафродитизм; пре- и постнатальная вирилизация. Неклассическая форма: преждевременное адренархе, дисменорея, гирсутизм, акне, инфертильность	↑ Базальный и АКТГ-стимулированный 17-ОН-прогестерон ↑ Андрогены в сыворотке и 17-кетостероиды в моче Подавление повышенного уровня надпочечнико-вых стероидов при лечении глюкокортикоидами ↑ АКТГ ↑ Активность ренина в плазме	ЗГТ глюкокортикоидами и минера-локортикоидами Клиторопластика и вагинопластика у генетических женщин
Дефицит P450c11	Классическая форма: ложный женский гермафродитизм; пре- и постнатальная вирилизация; АГ. Неклассическая форма: преждевременное адренархе, дисменорея, гирсутизм, акне, инфертильность	↑ Базальные и АКТГ-стимулированные 11-деок- сикортизол и деоксикортикостерон ↑ Андрогены в сыворотке, 17-кетостероиды и тетрагидростероиды в моче Подавление повышенных уровней надпочечнико- вых стероидов при лечении глюкокортикоидами ↑ АКТГ ↑ Активность ренина в плазме Гипокалиемия	ЗГТ глюкокортикоидами Клиторопластика и вагинопластика у генетических женщин

Окончание табл. 15.8

Форма	Клиника	Лабораторные данные	Лечение
Дефицит P450c17	Ложный мужской гермафродитизм Половой инфантилизм АГ	↑ Базальные и АКТГ-стимулированные деоксикортикостерон, кортикосте- рон, 18-ОН-деоксикортикостерон и 18-ОН-кортикостерон ↑ Базальные и АКТГ-стимулированные 17α-гидроксилированные стероиды Сниженный ответ на чХГ у генетических мужчин Подавление повышенного уровня надпочечнико- вых стероидов при лечении глюкокортикоидами ↑ АКТГ ↑ Активность ренина в плазме Гипокалиемия	ЗГТ глюкокортикоидами У генетических мужчин - хирургическая пластика наружных половых органов и ЗГТ половыми стероидами в соответствии с выбранным паспортным полом (в большинстве случаев в женском поле) ЗГТ эстрогенами у генетических женщин

https://t.me/medicina_free

Дефицит P450OR	Ложный женский гермафродитизм без прогрессирования постнатальной вирилизации Ложный мужской гермафродитизм или нормальное строение Сольтеряющий синдром (редко)	↑ 17-гидроксипрогестерон, 17-гидроксипрегне-нолон, прогестерон, прегненолон, дезоксикорти-костерон и кортикостерон	ЗГТ глюкокортикоидами и минера- локортикоидами Хирургическая пластика наружных половых органов

(сверх физиологической потребности). Дополнительное введение соли (около 18 мэкв/сут) может быть, однако, показано в процессе насыщения минералокор-тикоидами. Как уже отмечалось, при нормализации активности ренина в плазме на фоне лечения минералокортикоидами удается добиться компенсации заболевания при использовании относительно низких доз глюкокортикоидов.

На фоне криза НН применяют гидрокортизон (солу-кортеф•), который вводят внутривенно струйно каждые 4-6 ч в дозе 12,5-50,0 мг, в зависимости от возраста. Компенсация сольтеряющего синдрома может быть достигнута за счет внутривенной инфузии солевых растворов и минералокортикоидного действия самого гидрокортизона (20 мг гидрокортизона при его внутривенном введении приблизительно эквивалентны 0,1 мг флудрокортизона). Как правило, уже через несколько часов после начала терапии можно начать прием пероральных минера-локортикоидов.

При формах ВДКН, в основе которых лежит сочетанное нарушение стероидоге-неза в надпочечниках и половых железах, начиная с пубертатного возраста показана ЗГТ половыми стероидами с учетом выбранного паспортного пола.

ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ ОПУХОЛИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Латкина Н.В.

СИНОНИМЫ

Клинически «немые» поражения надпочечников, гормонально-неактивные аденомы надпочечников.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гормонально-неактивные опухоли надпочечников - образования без клинических признаков гиперсекреции гормонов надпочечников.

КОД ПО МКБ-10

• D35.0 Доброкачественные новообразования надпочечника.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Объемные образования надпочечников обнаруживают при аутопсиях у больных, умерших от неэндокринных заболеваний, с частотой до 9%. При выполнении КТ или МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства инциденталомы диагностируют с частотой 5-13 случаев на 1000 исследований.

Гормонально-неактивные опухоли надпочечников встречают с одинаковой частотой у лиц обоего пола. Левостороннюю локализацию отмечают в 60% случаев, правостороннюю - в 37% (остальные 3% - двусторонние опухоли).

Среди гормонально-неактивных опухолей надпочечников чаще диагностируют доброкачественные образования. Редко наблюдают рак коры надпочечника. Заболеваемость раком коры надпочечника ежегодно составляет 1:600 000 населения. Доля случайно выявленного рака надпочечника составляет 5-7% всех инци-денталом. При обнаружении адренокортикальные карциномы имеют большие размеры (диаметр >6 см), в 40% случаев они лишены функциональной активности.

ПРОФИЛАКТИКА

Нет.

СКРИНИНГ

Нет.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Опухоли надпочечника, как и многие другие опухоли, возникают вследствие генетических дефектов (табл. 15.9). Однако как генетические мутации, так и процесс дальнейшего развития опухолей до конца не изучены.

Таблица 15.9. Генетические аномалии, встречающиеся в адренокортикальных опухолях

Ген/белок	Хромосомная локализация	Вид повреждения
Опухолевый супрессорный ген p53	17p13	Потеря гетерозиготности; соматические мутации Синдром Ли-Фраумени - герминативная мутация*
MEN1	11q13	Потеря гетерозиготности Герминативная мутация в опухолях, ассоциированных с синдромом МЭН-1
p57/kip2 H19	11p15	Потеря гетерозиготности; соматические мутации; низкая экспрессия*
p21	6p21	Избыточная экспрессия
p16	9p21	Потеря гетерозиготности и низкая экспрессия
ИФР-2	11p15.5	Избыточная экспрессия*
EGFR	7p12	Избыточная экспрессия*

* Данные мутации часто ассоциируются с АКР (обнаруживают с частотой >50% среди изученных опухолей с данным генетическим повреждением).

https://t.me/medicina_free

Данные генетические дефекты могут быть причиной как спорадических опухолей надпочечника, так и опухолей, входящих в состав наследственных синдромов.

Достоверные гистологические и молекулярно-генетические критерии злокачественности опухоли отсутствуют.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При гормонально-неактивных образованиях надпочечников клинические проявления заболевания отсутствуют.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие у пациента АГ и на ее течение.

При оценке вероятности вторичного (метастатического) поражения надпочечников важны данные анамнеза. Наиболее часто в надпочечники метастазируют эпителиальные опухоли легких, молочной железы, почек, несколько реже - кожи, щитовидной железы.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании необходимо прицельно обратить внимание на признаки субклинического нарушения стероидогенеза в надпочечниках: массу тела пациента, перераспределение подкожно-жировой клетчатки, дистрофические изменения кожных покровов, стрии, наличие АГ (более подробно см. «Кортикостерома», «Первичный гиперальдостеронизм», «Феохромоцитома»).

Лабораторные исследования

Для исключения гиперкортицизма выполняют:

• определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой (2 измерения);

• определение ночного кортизола в слюне (2 измерения);

• ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона.

Для исключения гиперпродукции минералкортикоидов проводят определение

АРС.

Для оценки функциональной активности мозгового слоя надпочечников определяют содержание метанефрина и норметанефрина в суточной моче.

При наличии отклонений в данных пробах проводят более углубленное обследование пациента, зависящее от предполагаемой патологии.

Инструментальные исследования

УЗИ надпочечников. В большинстве случаев при УЗИ удается визуализировать опухоль надпочечника диаметром >1 см, определить ее форму, размеры, эхоструктуру. При УЗИ можно отличить кистозное образование от солидного, определить очаги распада в опухоли.

При УЗИ надпочечников у пациентов с ГНОГ выявляют кисты (анэхогенные образования), миелолипомы (гиперэхогенные) и другие объемные образования (как правило, гипоэхогенные).

Основной задачей МСКТ-семиотики инциденталом надпочечника является решение вопроса, доброкачественное ли это образование. Основной метод дифференциальной диагностики - определение КТ-плотности - основывается на двух главных особенностях аденом надпочечников, отличающих их от других образований. 1) 2/3 аденом содержат большое количество внутриклеточного жира (холестерола), в связи с чем имеют низкую нативную КТ-плотность и 2) аденомы быстро вымывают контрастное вещество.

Использование порогового значения 10 HU на нативной КТ имеет чувствительность 70% и высокую специфичность - 98% для диагностики аденомы надпочечника. Если объемное образование при нативном (бесконтрастном) исследовании имеет плотность равную или ниже 10 HU, оно расценивается как аденома и не требует дальнейшего исследования с в/в контрастированием. Однако 30% аденом надпочечников содержат меньшее количество внутриклеточных липидов, в связи с чем имеют плотность более чем 10 HU, что не позволяет дифференцировать их от злокачественных новообразований по данным нативной КТ. Тогда используют свойство аденом быстро вымывать более 60% контрастного вещества через 10 мин после в/в введения контрастного вещества.

МСКТ органов забрюшинного пространства - основной метод диагностики инциденталом и дальнейшего динамического наблюдения. КТ-семиотика инци-денталом надпочечника оценивается с точки зрения определения плотности жировых и нежировых структур в неконтрастную фазу, а также КТ-плотности на разных фазах выведения контраста. Для доброкачественной аденомы коры надпочечника характерна низкая (менее 10 ед. HU) неконтрастная КТ-плотность и снижение КТ-плотности через 10 мин после введения контраста более чем на 50% от разности значений плотности в доконтрастную и контрастную фазу.

МРТ органов забрюшинного пространства. Разрешающая способность МРТ при визуализации надпочечников ниже, чем МСКТ. Единственное преимущество МРТ - возможность определения дополнительных признаков злокачественного роста. Доброкачественные опухоли надпочечников изоинтенсивны на Т2-взвешенных срезах относительно печени.

Сцинтиграфия надпочечников с радионуклидными препаратами проводится при подозрении на субклиническую гиперфункцию образования. Препарат NP-59 (^{131}I-6β-йодметилнорхолестерол) накапливается в гиперфункционирующей коре надпочечников. При сцинтиграфии надпочечников с ^{131}I-метайодобензил-гуанидином возможно предположить потенциальную гормональную активность опухоли из мозгового слоя даже при нормальных результатах гормональных исследований. На сканограммах, полученных при применении указанных препаратов, кисты или кровоизлияния в корковый слой надпочечника характеризуются

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

практически полным отсутствием включения изотопа в опухолевидное образование. В случае гормонпродуцирующих аденом надпочечника специфичность метода составляет почти 100%, чувствительность - около 70-75% и точность - около

90%.

ПЭТ, так же как и сцинтиграфия надпочечников, позволяет обнаружить дефекты накопления РФП и, таким образом, оценить функциональную активность новообразования надпочечника даже в случае отсутствия нарушений гормонального статуса.

При гормонально-неактивных опухолях надпочечников **пункционная биопсия** не дает возможности дифференцировать доброкачественную аденому коры надпочечника от рака, поэтому **ее применение ограничено.** При исследовании материала, полученного с помощью ТАБ, невозможно определить инвазию опухоли в ее капсулу и сосуды, оценить митотическую активность (наиболее важные критерии для установления злокачественности опухолей). Необходимо помнить, что пункционная биопсия может привести к осложнениям (пневмоторакс, кровотечение и др.), поэтому ее выполняют по строгим показаниям после получения результатов гормональных исследований. Особая осторожность необходима при подозрении на феохромоцитому, так как при данном заболевании ТАБ может спровоцировать катехоламиновый криз и летальный исход.

ЭндоУЗИ надпочечников. С помощью данного метода возможно с большей точностью, чем при традиционном УЗИ, оценить состояние надпочечников, уточнить размеры новообразования, определить его соотношение с окружающими органами и тканями.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику гормонально-неактивных опухолей надпочечников проводят с гормонально-активными опухолями надпочечников (феох-ромоцитомой, альдостеромой, кортикостеромой) и метастатическим поражением надпочечников.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Консультация хирурга-эндокринолога необходима при любых выявленных образованиях забрюшинного пространства.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Гормонально-неактивное образование правого надпочечника. Объемное образование правого надпочечника, гормонально-неактивное.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

Удаление опухоли с целью предотвратить дальнейший рост образования.

Показания к госпитализации

Необходимость проведения оперативного лечения.

Немедикаментозное лечение

При опухолях <3 см и отсутствии гормональных нарушений проводят динамическое наблюдение за новообразованием.

Наиболее трудно выбрать тактику лечения при опухолях размерами 3-5 см.

В таких случаях при отсутствии подозрения на злокачественный характер опухоли можно предложить активное динамическое наблюдение.

Медикаментозное лечение

Не проводят.

Хирургическое лечение

При выборе хирургической тактики лечения гормонально-неактивных образований надпочечников учитывают два обстоятельства - характер опухоли (доброкачественная или злокачественная) и наличие гормональной активности.

С одной стороны, не существует метода исследования, позволяющего точно оценить характер распространения опухоли. С другой стороны, размер опухоли - наиболее важный параметр для определения потенциальной злокачественности: чем больше размер новообразования, тем выше риск ее злокачественности. Опухоли размерами >6-8 см, как правило, злокачественные.

Показания к оперативному лечению гормонально-неактивных опухолей надпочечников:

• размер опухоли >5 см;

• увеличение размеров опухоли и/или изменение ее структуры по данным УЗИ/МСКТ/МРТ при динамическом наблюдении.

Значимое изменение размера опухоли - увеличение либо одного из ее размеров на 5 мм, либо объема опухоли на 25% и более от исходного.

Адреналэктомия, как при доброкачественном, так и при злокачественном опухолевом поражении надпочечника, сложное и высокотехнологичное оперативное вмешательство. Стандартная адреналэктомия до настоящего времени - основной способ хирургического лечения больных с различными как опухолевыми, так и гиперпластическими поражениями надпочечников. В настоящее время лапароскопическая адреналэктомия с опухолью является основным методом лечения образований надпочечников и выполнима при размере образований до 10 см.

Показания к консультации других специалистов

На догоспитальном этапе консультации других специалистов не требуются.

Примерные сроки нетрудоспособности

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

При стандартно проведенной адреналэктомии продолжительность нетрудоспособности 1-2 мес. При операциях, выполненных лапароскопическим методом, срок нетрудоспособности значительно сокращается.

Дальнейшее ведение

При опухолях <3 см выполняют контрольное УЗИ надпочечников, повторную МСКТ/МРТ органов забрюшинного пространства и гормональное обследование 1 раз в 12 мес.

Опухоли размером 3-5 см. Первые 1-2 года после диагностики гормонально-неактивных опухолей надпочечников 1 раз в 6 мес выполняют контрольное УЗИ надпочечников, 1 раз в 8-12 мес - МСКТ/МРТ органов забрюшинного пространства и гормональное обследование.

По данным динамического наблюдения делают заключение о необходимости оперативного лечения новообразования надпочечника. При отсутствии отрица-

тельных изменений в течение 2-3 лет увеличивают период между повторными обследованиями до 24-36 мес. При определении гормональных нарушений, увеличении размеров опухоли и/или изменений структуры, указывающих на ее злокачественный характер, необходимо оперативное лечение.

Исключение гормональной активности целесообразно проводить не менее 4 лет после первичного выявления неактивной опухоли.

ПРОГНОЗ

Отдаленные результаты оперативного лечения доброкачественных гормонально-неактивных опухолей надпочечников благоприятные. Пятилетняя выживаемость при злокачественных опухолях коры надпочечников, леченных любыми способами, колеблется от 25 до 43%. Хирургическое лечение - метод выбора при I-II стадиях рака коры надпочечника, при III-IV стадиях почти 70% больным необходима дополнительная терапия цитостатиками. При таких злокачественных новообразованиях, как нейробластома и ангиосаркома, прогноз неблагоприятный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bertherat J., Groussin L., Bertagna X. Mechanisms of disease: adrenocortical tumors-molecular advances and clinical perspectives // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol. 2, N 11. - P. 632-641.

2. Bertherat J., Mosnier-Pudar H., Bertagna X. Adrenal incidentalomas // Curr. Opin. Oncol. - 2002. - Vol. 14, N 1. - P. 58-63.

3. Beuschlein F., Reincke M. Adrenocortical tumorigenesis // Ann. N. Y. Acad. Sci. -

2006. - Vol. 1088. - P. 319-334.

4. Funder J.W. et al. Guidelines for Management of Patients with Primary Aldosteronism // J. Clin. Metab. First published ahead of print June 13, 2008.

5. Gicquel C., Bertagna X., Gaston V. et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors // Cancer Res. - 2001. - Vol. 61. - P. 6762-6767.

6. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses // Endocr. Rev. - 1995. - Vol. 16. - P. 460-484.

7. Koch C.A., Pacak K., Chrousos G.P. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. -

2002. - Vol. 87, N 12. - P. 5367-5384.

8. Wachenfeld C., Beuschlein F., Zwermann O. et al. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? // Eur. J. Endocrinol. - 2001. - Vol. 145. - P. 335-341.

9. Young W.F., Jr. The Incidentally Discovered Adrenal Mass // N. Engl. J. Med. -

2007. - N 356. - P. 601-610.

КОРТИКОСТЕРОМА

Латкина Н.В.

СИНОНИМЫ

Синдром Иценко-Кушинга, синдром Кушинга, кортизол-продуцирующая аденома коры надпочечника.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кортикостерома - гормонально-активная опухоль из клеток коры надпочечника (преимущественно пучковой зоны), продуцирующая глюкокортикоиды в избыточном количестве, что приводит к эндогенному гиперкортицизму.

КОД ПО МКБ-10

• E24 Синдром Иценко-Кушинга.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эндогенный гиперкортицизм встречается в 10 случаях на 1 млн населения в возрасте от 20 до 50 лет в год, при этом чаще у женщин, чем у мужчин.

Кортикостерома занимает первое место по частоте встречаемости среди всех гормонально-активных новообразований коркового слоя надпочечников.

ПРОФИЛАКТИКА

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Профилактика не разработана.

СКРИНИНГ

Скрининг синдрома Кушинга рекомендован в группах с повышенным риском по этому заболеванию:

- пациенты с клиническими проявлениями, характерными для гиперкорти-цизма;
- пациенты с надпочечниковыми инциденталомами;
- пациенты с необычными для их возраста симптомами (например, АГ, остео-пороз и др.);
- пациенты с наследственными поражениями, которые имеют повышенный риск синдрома Иценко-Кушинга (например, синдром МЭН-1, синдром Карни).

Проведение скрининга синдрома Иценко-Кушинга в группах с повышенным риском по этому заболеванию выявляет высокий уровень субклинического гипер-кортицизма по сравнению с общей популяцией.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По морфофункциональным признакам выделяют:

- светлоклеточные кортикостеромы;
- темноклеточные кортикостеромы;
- смешанноклеточные кортикостеромы;
- гигантоклеточные кортикостеромы.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология опухолей надпочечников до конца не выяснена. Вероятными причинами возникновения опухоли коры надпочечника могут быть генетические дефекты на различных уровнях, причем одни и те же мутации могут приводить к формированию опухолей коры надпочечников с различной функциональной активностью и характером роста, см. «Этиология гормонально-неактивных опухолей надпочечников». Кроме того, в настоящее время известно, что гиперкортизоле-мию может вызывать появление на поверхности клеток коры надпочечника одного или нескольких рецепторов, нехарактерных для данного вида ткани (так называемых эктопированных, или аномальных рецепторов, например β-адренорецепторов, рецепторов к ЛГ). Связывание эндогенного лиганда с соответствующим эктопиро-ванным рецептором приводит к запуску внутриклеточных каскадов стероидогенеза и чрезмерной функциональной активности клеток коры надпочечников, не зависящей от АКТГ. Эктопированные рецепторы запускают и пролиферативные процессы, приводящие к формированию двусторонней крупноузелковой гиперплазии надпочечников, аденомы и (редко) карциномы надпочечника. Эктопированные рецепторы обнаруживают примерно в $^1/_3$ случаев кортикостером.

ПАТОГЕНЕЗ

Симптомы заболевания обусловлены в первую очередь повышенной секрецией опухолевыми клетками кортизола и кортикостерона, иногда это сопровождается

избыточной секрецией альдостерона и андрогенов. При этом высокие концентрации кортизола, секретируемого опухолью, подавляют синтез эндогенного АКТГ. Хроническая длительная кортизолемия приводит к развитию симптомокомплекса гиперкортицизма.

См. также «Синдром гиперкортицизма».

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

См. «Синдром гиперкортицизма».

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Наиболее ранние признаки синдрома Иценко-Кушинга: АГ и увеличение массы тела. Другие симптомы гиперкортицизма проявляются на протяжении месяцев и лет (серьезной помощью клиницисту в оценке внешних изменений являются старые фотографии пациента).

Часть симптомов гиперкортицизма уникальна, можно выделить наиболее специфичные: красно-фиолетовые кожные стрии, плетора, мышечная слабость, кожные кровоизлияния без очевидной травмы, необъяснимый обычными причинами остеопороз (необходимо уточнить наличие переломов в анамнезе). (Более подробно см. «Синдром гиперкортицизма».)

Физикальное обследование

При физикальном обследовании наблюдают:

- ожирение туловища с перераспределением подкожно-жировой клетчатки по «кушингоидному» типу (имеется у 90% больных);
- матронизм (у 80%);
- стрии красно-фиолетового цвета на животе, груди и внутренней поверхности бедер (у 65%);
- гирсутизм (у 65%);
- гипотрофию мышц конечностей и живота (у 60%);
- петехии, кровоподтеки (у 40%);
- АГ (у 85%);
- гнойничковые или грибковые поражения ногтевых пластин и кожи, трофические изменения кожи.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Гиперпигментация кожных покровов не характерна. См. также «Синдром гиперкортицизма».

Лабораторные исследования

Для диагностики гиперкортицизма проводят одно из нижеследующих лабораторных исследований:

• ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона;

• определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой (2 измерения);

• определение кортизола слюны в вечерние часы (2 измерения).

Для дифференциальной диагностики проводится определение суточного ритма секреции кортизола и АКТГ в плазме крови.

При синдроме Иценко-Кушинга надпочечникового генеза концентрация АКТГ обычно снижена: достоверным считают снижение концентрации АКТГ менее 2 пг/мл при верхней границе нормы 10 пг/мл или менее 10 пг/мл при верхней границе нормы 60 пг/мл. Отсутствие достоверного снижения концентрации АКТГ не исключает наличия костикостеромы, но требует более детального обследования для подтверждения диагноза. С учетом большой вариабельности секреции АКТГ

наиболее предпочтительно определение концентрации гормона в ночное время (между 23:00 и 1:00), когда секреция минимальна.

Для диагностики гиперкортицизма не рекомендуется использование следующих тестов:

• случайные точки кортизола или АКТГ плазмы;

• тест с лоперамидом;

• тесты, разработанные для дифференциальной диагностики причин гипер-кортицизма [большая проба с дексаметазоном (большая проба Лиддла)].

Дополнительные методы обследования

При дополнительном обследовании проводят:

• биохимический анализ крови: ◊ гипокалиемия;

◊ гипернатриемия; ◊ гипергликемия;

◊ повышение уровня креатинина и остаточного азота; ◊ гиперхолестеринемия; ◊ гипертриглицеридемия; ◊ алкалоз;

• клинический анализ крови:

◊ нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево; ◊ снижение числа лимфоцитов и эозинофилов; ◊ эритроцитоз;

• клинический анализ мочи (щелочная реакция, в ряде случаев - лейкоциту-рия, глюкозурия);

• анализ коагулограммы;

• исследование содержания D-димера;

• анализ мочи по Нечипоренко;

• посевы крови и мочи;

• ОГТТ и определение HbA_{1c}.

Инструментальные исследования

УЗИ надпочечников чаще всего применяют как первый метод топической диагностики. Метод обладает высокой чувствительностью, неинвазивен, однако в большинстве случаев визуализация затруднена из-за одинаковой ультразвуковой плотности жировой клетчатки и ткани надпочечника.

Визуализация области надпочечников с помощью УЗИ имеет диагностическое значение только при обнаружении округлого образования в одном из надпочечников. Визуализирующую информативность УЗИ оценивают в 60-80%, она зависит от выраженности абдоминального ожирения.

МСКТ/МРТ надпочечников: в больших или гетерогенных опухолях с зонами низкой плотности часто выявляют некрозы и кровоизлияния. Кальцификация опухоли может указывать на рак и требует особого внимания, поскольку помогает выявить местную инвазию или наличие отдаленных метастазов. Чувствительность метода МСКТ составляет 98%.

При применении МРТ отмечают дополнительные преимущества в визуализации забрюшинных структур. Кортикостеромы при МРТ выглядят так же, как и другие опухоли коркового слоя надпочечников, - образования округлой или овальной формы, по интенсивности сигнала соответствующие паренхиме печени. Чувствительность метода составляет 86-98%.

Сцинтиграфия надпочечников с ^{131}I-нор-холестерином - один из эффективных методов оценки морфофункциональных изменений в надпочечниках. С помощью

этого метода проводят дифференциальную диагностику гиперплазии надпочечников с опухолью (при двустороннем поражении). Обнаружение только одного надпочечника подтверждает диагноз кортикостеромы, так как только при синдроме Иценко-Кушинга надпочечникового генеза обнаруживают атрофию противоположного надпочечника.

Дополнительные методы обследования (для уточнения состояния органов и систем):

• обзорный снимок брюшной полости;

• урография;

• рентгенография органов грудной клетки, грудного и поясничного отделов позвоночника;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости;

• ЭКГ, эхокардиография;

• эзофагогастродуоденоскопия;

• УЗИ органов брюшной полости и малого таза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику синдрома Иценко-Кушинга необходимо проводить с:

• болезнью Иценко-Кушинга;

• эктопированным АКТГ-синдромом. См. «Синдром гиперкортицизма».

Кроме того, проводят дифференциальную диагностику с метаболическим синдромом, для которого также характерны повышение АД, появление стрий, нарушения углеводного обмена, однако при метаболическом синдроме не развиваются миопатия и остеопенический синдром.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Для определения показаний к оперативному лечению рекомендована консультация хирурга-эндокринолога.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Синдром Иценко-Кушинга. Кортикостерома правого надпочечника. Синдром гиперкортицизма среднетяжелой формы. Симптоматическая АГ. Стероидный диабет, компенсация. Стероидный остеопороз.

АКТГ - независимый гиперкортицизм тяжелого течения. Кортикостерома правого надпочечника. Симптоматическая АГ. Стероидный диабет. Стероидный остеопороз. Ожирение.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Ликвидация опухоли.

Нормализация секреции кортизола, что приведет к регрессу основных клинических симптомов гиперкортицизма.

Показания к госпитализации

Невозможность проведения обследования в амбулаторных условиях из-за тяжелого состояния пациента (выраженная гипокалиемия, АГ, сопутствующие инфекции, психоз, язвенное поражение ЖКТ).

Проведение оперативного лечения при подтвержденном диагнозе.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозного лечения нет.

Медикаментозное лечение

Медикаментозную терапию применяют в качестве дополнения и подготовки к основному методу лечения - хирургическому - с целью снижения секреции кортизола.

Цель предоперационной подготовки при синдроме Иценко-Кушинга - коррекция водно-электролитных расстройств. Проводят лечение сердечной недостаточности и АГ. При наличии диабета больных переводят на инъекции короткого инсулина под контролем гликемии.

Хирургическое лечение

Основным и, как правило, единственным методом, используемым при гормонально-активных опухолях коркового слоя надпочечников, остается адреналэктомия.

С целью обеспечения наибольшей безопасности и эффективности хирургического лечения разработано большое количество оперативных доступов (люмботомия, трансторакальный, трансабдоминальный доступ и их комбинация). Новым этапом в развитии хирургии надпочечников стало внедрение эндоскопической техники.

В настоящее время при опухолях размерами до 8-10 см применяют лапароскопические операции на надпочечниках, сочетающие преимущества открытых трансабдоминальных доступов с малой травматичностью, что позволило значительно снизить число интра- и послеоперационных осложнений.

Радикальное удаление опухоли вместе с надпочечником без нарушения целостности капсулы обеспечивает выздоровление большинства прооперированных больных.

Все больные в послеоперационном периоде нуждаются в постоянном монито-рировании АД, ЧСС, повторных ЭКГ, контроле показателей биохимического анализа крови. Учитывая нарушения иммунного статуса, для профилактики гнойных осложнений целесообразно вводить антибиотики широкого спектра действия.

У всех пациентов после удаления кортикостеромы развивается НН различной степени выраженности и длительности (связано это с атрофией второго надпочечника), что требует назначения в послеоперационном периоде заместительной глюкокортикоидной терапии (гидрокортизон, преднизолон).

Схема послеоперационной заместительной терапии

В 1-е сутки внутривенно вводят 25-50 мг гидрокортизона (солу-кортефа•), гидрокортизона натрия гемисукцинат каждые 4 ч, на 2-е сутки - по 25-50 мг через каждые 6 ч, на 3-и сутки - каждые 8 ч (внутривенно или внутримышечно) с одновременным назначением

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

15-20 мг гидрокортизона (кортефа•) внутрь. В дальнейшем парентеральное введение глюкокортикоидов прекращают, постепенно, с учетом клинической симптоматики, снижают дозу гидрокортизона (кортефа•) до его полной отмены (см. «Дальнейшее ведение»).

Показания к консультации других специалистов

Учитывая многообразие клинической картины и вовлечение в патологический процесс различных органов и систем организма, в предоперационном периоде могут потребоваться консультации кардиолога, гинеколога/андролога, уролога, офтальмолога, оториноларинголога.

Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности зависят от состояния пациента. В активной стадии заболевания пациенты нетрудоспособны. При среднетяжелом и тяжелом течении

гиперкортицизма после проведения оперативного лечения для восстановления трудоспособности может потребоваться от 6 до 12 мес. До полного исчезновения проявлений гиперкортицизма может пройти более длительный период.

Дальнейшее ведение

У всех пациентов после удаления кортикостеромы развивается НН различной степени выраженности и длительности, поэтому в послеоперационном периоде пациенты получают терапию гидрокортизоном. После выписки из стационара в течение нескольких недель или месяцев под контролем самочувствия дозу глю-кокортикоидов уменьшают до их полной отмены. Обычно уменьшают дозу гидрокортизона (кортефа•) на 2,5-5 мг каждые 7-10 дней, однако при появлении клинических признаков НН период между снижениями дозы можно увеличить до 3-4 нед. У части пациентов (5-7%) с длительным анамнезом заболевания потребность в экзогенных глюкокортикоидах может сохраняться всю жизнь.

В течение года после полной отмены глюкокортикоидов функциональные резервы оставшегося надпочечника могут оставаться пониженными, поэтому в стрессовых ситуациях, при эмоциональных и/или физических перегрузках, при каких-либо оперативных вмешательствах может потребоваться дополнительное введение глюкокортикоидов, о чем пациент должен быть информирован.

После ликвидации гиперкортицизма пациент нуждается в лечении осложнений заболевания: в течение года или более (в зависимости от состояния пациента) целесообразно проводить лечение остеопороза, поражений ЖКТ и мочевыдели-тельной системы.

ПРОГНОЗ

Смертность при синдроме Иценко-Кушинга без лечения составляет 50% в течение 5 лет, основная причина смертности - сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, ОНМК), тромботические и инфекционные осложнения.

В настоящее время при оценке современных видов лечения стандартизированный показатель смертности был аналогичен в стандартизированной по возрасту группе общей популяции.

Исходы лечения больных с кортикостеромой, как правило, благоприятные.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фромен Л.А., Фелиг Ф., Бродус А.Е., Бакстер Дж.Д. Клинические проявления эндокринных заболеваний. Эндокринология и метаболизм. - М.: Медицина, 1985. - Т. 1. - С. 11-34.

2. Brunt L.M., Doherty G.M., Norton J.A. et al. Laparpscopic adrenalectomy compared to open adrenalectomy for benigh adrenal neoplasms // J. Am. Coll. Surg. - 1996. - N 183. - P. 1-10.

3. Elamin M.B., Murad M.H., Mullan R. et al. Accuracy of diagnostic test for Cushing syndromea systematic review and meta-analyses // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. -

N 93. - P. 1553-1562.

4. Findling J.W., Doppman J.L. Biochemical and radiological diagnosis of Cushing's syndrome // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. - 1994. - N 23. - P. 511-537.

5. Findling J.W., Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol. 91. - N 10. - P. 3746-3753.

6. Naya Y., Suzuki H., Komiya A. et al. Laparocsopic adrenalectomy in patients with large adrenal tumors // Int. J. Urol. - 2005. - N 12. - P. 134-139.

7. Nieman L.K., Biller B.M. K., Findling J.W. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 93. - N 5. - P. 1526-1540.

ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Павлова М.Г.

СИНОНИМЫ

Гипоадреналовый криз, аддисонический криз.

КОД ПО МКБ-10

• E27.2 Аддисонический криз.

• A39.1 Синдром Уотерхауса-Фридериксена.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ОНН - ургентное состояние, обусловленное внезапным и/или значительным снижением функциональных резервов коры надпочечников. Синдром Уотерхауса- Фридериксена - ОНН, развившаяся в результате двустороннего геморрагического инфаркта надпочечников на фоне септических состояний.

https://t.me/medicina_free

НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Диагностика ОНН основана, в первую очередь, на клинических проявлениях и на данных нарушения электролитного баланса, в меньшей степени - на данных гормональных методов.

• Общий анализ крови: ◊ эозинофилия;

◊ относительный лимфоцитоз;

◊ лейкопения (при сопутствующей инфекции - лейкоцитоз и повышение

СОЭ);

◊ высокий гематокрит.

• Анализ мочи:

◊ гиперурикемия.

• Биохимический анализ крови: ◊ гипонатриемия;

◊ гиперкалиемия;

◊ сотношение Na/K <30;

◊ гипогликемия;

◊ гиперкальциемия (редко);

◊ азотемия.

• Показатели кислотно-щелочного состояния: ◊ метаболический ацидоз.

• Гормональные исследования (см. раздел «Лабораторная диагностика»). Непосредственно перед введением глюкокортикоидов необходимо взять кровь для определения содержания кортизола, ренина и АКТГ. Результаты оценивают ретроспективно.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЧИН

ОСТРОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Может потребоваться посев крови (при септических состояниях), коагулограмма. ОНН - абсолютное показание к госпитализации. Лечение проводят в специализированном ОРИТ.

В начале лечения, особенно если пациент находится в бессознательном состоянии, необходимо установить мочевой катетер и желудочный зонд. Необходимо установить внутривенный доступ с помощью крупнопросветного катетера.

Алгоритм лечения острой надпочечниковой недостаточности представлен в табл. 15.10.

Регидратация

Не дожидаясь результатов гормональных исследований, как можно раньше начинать внутривенное введение 2-3 л изотонического 0,9% раствора натрия хлорида. Скорость инфузии в первые сутки должна составлять 500-1000 мл/ч (при коллаптоидном состоянии - струйно). В дальнейшем к изотоническому раствору натрия хлорида добавляют 5% раствор декстрозы (глюкозы•). За первые сутки вводят не менее 4 л жидкости. Обязательно мониторировать признаки перегрузки (АД, ЧСС, центральное венозное давление, диурез, хрипы в легких), а также каждые 2 часа контролировать уровень калия, натрия и глюкозы.

Введение калийсодержащих растворов, гипотонических растворов и диуретиков противопоказано.

При многократной рвоте рекомендовано внутривенное введение 10-20 мл 10% раствора хлорида натрия в начале лечения и повторное введение при выраженной гипотонии. Кроме изотонического раствора натрия хлорида и декстрозы (глюкозы•), при необходимости вводят плазму крови и ее заменители.

Заместительная глюкокортикоидная терапия

Препарат выбора - гидрокортизон. В больших дозах он обеспечивает как глю-кокортикоидный, так и минералокортикоидный эффект.
Гидрокортизона натрия гемисукцинат• вводят как внутривенно, так и внутримышечно. Суспензию гидрокортизона ацетата• возможно вводить только внутримышечно. Гидрокортизона ацетат• действует более длительно, чем гидрокортизона натрия гемисукцинат•, из-за медленного высвобождения действующего вещества, в связи с чем их не следует использовать при лечении ОНН.

Одномоментно гидрокортизон вводят внутривенно струйно в дозе 100 мг. Далее, в течение первых суток, вводят 100 мг препарата внутривенно или внутримышечно каждые 6-8 ч. В течение первых суток общая доза гидрокортизона составляет 400-600 мг, реже (в тяжелых случаях) - 800-1000 мг, иногда и больше.

При отсутствии гидрокортизона (например, во время доставки пациента в стационар) возможно внутривенное введение 4-8 мг дексаметазона или эквивалентных доз предниолона с последующим переходом на терапию гидрокортизоном.

Внутривенное введение гидрокортизона продолжают до выведения больного из коллапса и повышения систолического АД выше 100 мм рт. ст. На 2-3-и сутки, когда состояние больного стабилизируется, дозу гидрокортизона постепенно снижают до 150-200 мг в сутки, далее продолжают его внутримышечное введение 4-6 раз в сутки в дозе 50-75 мг.

Когда доза гидрокортизона станет ниже 100 мг в сутки, к терапии добавляют флу-дрокортизон (кортинефф•) в дозе 0,1 мг в сутки. При суточной дозе гидрокортизона более 100 мг нет необходимости в назначении минералокортикоидов, поскольку в высоких дозах он оказывает достаточный минералокортикоидный эффект.

Обычно для достижения поддерживающей дозы гидрокортизона необходимо до пяти дней. Лечение гормональными препаратами нужно проводить в адекватных количествах под контролем содержания натрия, калия и сахара в крови, а также АД. Недостаточная эффективность лечения аддисонического криза может быть связана с малой дозой гормональных препаратов или растворов солей, с быстрым снижением вводимой дозы.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Антибиотикотерапия

При наличии лихорадки (за исключением лихорадки на фоне выраженной дегидратации) антибиотики следует назначать даже при отсутствии явного очага инфекции.

Симптоматическая терапия

При невозможности стабилизировать гемодинамику одними глюкокортикоида-ми показано дополнительное введение катехоламинов и аналептиков.

Таблица 15.10. Алгоритм лечения острой надпочечниковой недостаточности

Экстренные меры
Установление внутривенного доступа.
Забор крови для определения электролитов и глюкозы сыворотки, кортизола и АКТГ плазмы. Не дожидаться результатов исследования!
В/в введение 2-3 л 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы (глюкозы•) в изотоническом растворе натрия хлорида. Обязательно мониторировать признаки перегрузки (АД, центральное венозное давление, диурез, хрипы в легких). В/в введение гидрокортизона (100-150 мг немедленно и далее каждые 6 ч)
Меры после стабилизации состояния пациента
Продолжение в/в введения 0,9% р-ра натрия хлорида с уменьшением объема и скорости инфузии (в течение 24-48 ч).
Постепенное уменьшение дозы глюкокортикоидов (в течение 1-3 дней).
Начало заместительной минералокортикоидной терапии (флудрокортизон 0,1 мг/сут) при дозе
гидрокортизона менее 100 мг/сут.
Поиск и лечение этиологического фактора (вероятных инфекций), приведших к ОНН. Проведение короткой стимуляционной пробы с $^{1-24}$АКТГ [тетракозактидом (синактеном депо•)] для подтверждения диагноза НН, если она не установлена ранее

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОНН встречается достаточно редко. Среди тяжелых больных в ОРИТ доля пациентов с ОНН не превышает 2-3%. В послеоперационном периоде данное состояние развивается в 0,01-0,70% случаев на 70 000 операций.

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ

Чаще всего ОНН развивается у больных с уже имеющейся первичной или вторичной патологией надпочечников. Как правило, речь идет о декомпенсации первичной (реже вторичной) ХНН. Нередко ОНН - проявление тяжелого синдрома отмены глюкокортикоидов. При декомпенсации ХНН симптомы обычно развиваются медленно, в течение нескольких дней или даже недель.

Первично-острая (острейшая) НН, т.е. ОНН, развившаяся в отсутствие каких-либо предшествующих заболеваний надпочечников, - чаще всего результат двустороннего кровоизлияния в надпочечники (геморрагического инфаркта) и связана, как правило, с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Симптомы геморрагического инфаркта надпочечников развиваются молниеносно, без каких-либо продромальных явлений.

Причины ОНН:

• декомпенсация различных форм ХНН (классификацию ХНН см. в разделе «Первичная надпочечниковая недостаточность»);

• декомпенсация ВДКН;

• синдром отмены глюкокортикоидов;

• первично-острая (острейшая) НН:

◊ двустороннее кровоизлияние в надпочечники (на фоне синдрома диссеми-нированного внутрисосудистого свертывания): - синдром Уотерхауса-Фридериксена; - коагулопатии (гемофилия, массивная гепаринотерапия); - васкулиты (болезнь Шенлейна-Геноха, системная красная волчанка, узелковый периартериит);

- антифосфолипидный синдром; - большие хирургические операции; - травмы; - массивные ожоги; - асфиксия и родовая травма; - интоксикации. - адреналэктомия. • Острая гипофизарная недостаточность.

Синдром Уотерхауса-Фридериксена (молниеносная пурпура, или *purpura fulminalis)* - редкая, но хорошо известная причина ОНН. Под этим термином понимают ОНН, развившуюся в результате двустороннего геморрагического инфаркта надпочечников на фоне септических состояний. Классическое описание данного синдрома приводится при менингококкемии, но он может развиваться и при любом другом виде сепсиса: стрептококковом, пневмококковом, вызванном синегнойной палочкой.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

В основе патогенеза любой формы НН лежит неадекватная секреция гормонов коры надпочечников, в первую очередь кортизола и альдостерона, дефицит которых приводит к потере натрия, задержке калия, гиповолемии и целому комплексу гемодинамических и желудочно-кишечных расстройств. Выпадение секреции катехоламинов, как правило, не играет существенной роли, поскольку, помимо мозгового слоя надпочечников, за их секрецию отвечает экстрадреналовая хро-маффинная ткань и симпатические ганглии. Отличительная особенность вторичной (центральной) НН - сохранение выработки альдостерона, секреция которого практически не зависит от АКТГ. У таких пациентов менее выражены электролитные нарушения и дегидратация. Подробно патогенез НН изложен в разделе «Первичная надпочечниковая недостаточность».

ОНН характеризуется критическим снижением (или полным прекращением) секреции глюкокортикоидных гормонов в результате воздействия на организм различных стрессорных факторов. В случае предшествующей ХНН этот фактор может быть весьма незначительным (респираторная инфекция, экстракция зуба и т.п.).

Доминирующая роль при развитии ОНН принадлежит дефициту минералокор-тикоидов, ведущее проявление которого - критическая циркуляторная недостаточность. Гиповолемический шок обусловлен, в первую очередь, гипонатриемией и

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

снижением объема циркулирующей крови. А повышение уровня простагланди-нов (простациклина) и снижение чувствительности к действию норэпинефрина и ангиотензина II усугубляют сосудистый коллапс.

Патогенез ОНН на фоне отмены глюкокортикоидов близок к острой гипофи-зарной недостаточности. В первом случае адекватного выброса АКТГ не происходит из-за длительного подавления его секреции препаратами глюкокортикоидов, а во втором - вследствие органического поражения гипофиза.

Геморрагический инфаркт надпочечников в большинстве случаев связан с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. На фоне бактериемии и высокого уровня бактериальных эндотоксинов (синдром Уотерхауса-Фридериксена) происходит массивный выброс цитокинов и гиперпродукция медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов). Это оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов, а также способствует генерализованному образованию внутрисосу-дистых тромбов (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания) с формированием геморрагических изменений на коже (пурпура) и во внутренних

органах, в том числе в надпочечниках. В основе сосудистой патологии при анти-фосфолипидном синдроме лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра - от капилляров до аорты. Двусторонний тромбоз надпочечниковых вен также приводит к ОНН.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Необходимо дифференцировать аддисонический криз от острой недостаточности кровообращения другого генеза (например, на фоне инфаркта миокарда). Кроме того, ОНН имеет крайнее сходство с картиной «острого живота» с симптомами, характерными для острого аппендицита, панкреатита, холецистита, прободной язвы, кишечной непроходимости. Ошибка в диагнозе у больных с аддисониче-ским кризом и оперативное вмешательство могут быть для них роковыми.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Развитие ОНН для больных с хроническими заболеваниями надпочечников представляет большую угрозу для жизни. Для аддисонического криза характерно развитие продромального предкризового состояния, когда основные признаки заболевания заметно усиливаются. В продромальный период нарастает общая астениза-ция больного, ухудшается аппетит, снижается масса тела, усиливается пигментация кожных покровов, возникают боли в суставах и мышцах, нарастает гипотония.

Развитие предвестников аддисонического криза можно наблюдать у больных, принимающих ЗГТ, в случае, когда дозы недостаточны по каким-либо причинам. Симптомы предкризового состояния возникают и у больных с недиагностиро-ванной формой заболевания. Для латентно протекающей ХНН характерно частое возникновение кризов при различных стрессовых состояниях. Продромальный период может быть у больных с ХНН. У больных, функция надпочечников которых нарушается внезапно в результате кровоизлияния, некрозов, клинические симптомы острого гипокортицизма могут развиться без предшественников. Время течения аддисонического криза может быть различным - от нескольких часов до нескольких дней. Это зависит от множества факторов: степени выраженности НН, причины, приведшей к кризу, общего состояния организма и времени назначения гормональной терапии.

В зависимости от преобладания тех или иных расстройств можно выделить следующие клинические варианты течения ОНН:

- сердечно-сосудистая форма, при которой доминируют явления острой недостаточности кровообращения;
- желудочно-кишечная (псевдоперитонеальная) форма по симптоматике практически не отличается от состояния «острого живота»;
- нервно-психическая (менингоэнцефалическая) форма характеризуется головной болью, менингеальными симптомами.

В чистом виде эти варианты, как правило, не встречаются, всегда бывает их сочетание. Помимо этого может наблюдаться симптоматика заболевания, осложнившегося развитием ОНН: травматическая или ожоговая болезнь, лихорадочное состояние при менингококкцемии и т.п.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Необходимо выяснить наличие у больного заболеваний надпочечников или гипофиза - ХНН, ВДКН, проведение адреналэктомии по поводу опухолей надпочечников или болезни Иценко-Кушинга, операций на гипофизе, состояния после протонотерапии, лечения в прошлом ингибиторами стероидогенеза (мито-тан, хлодитан℘).

При декомпенсации ХНН симптомы, как правило, развиваются медленно, в течение нескольких дней или недель. Характерно постепенное усиление пигментации кожных покровов, общая слабость, потеря аппетита, тошнота, учащающаяся рвота, боли в животе. Впоследствии присоединяются и нарастают адинамия, выраженная депрессия, расстройства сознания (вплоть до комы). Основную сложность представляют острейшие формы ОНН. Клинические симптомы развиваются внезапно (нередко молниеносно), иногда без каких-либо продромальных явлений, позволяющих заподозрить НН. В первую очередь это характерно для геморрагического инфаркта надпочечников, реже - для тяжелого синдрома отмены глюко-кортикоидов. Описана молниеносная форма болезни Аддисона. Исключительно редко подобным образом манифестирует вторичная (гипофизарная) НН.

Физикальное обследование

Состояние больных обычно тяжелое, отмечают бледность лица, акроцианоз, холодные конечности, выраженную гипотонию вплоть до коллапса, тахикардию, нитевидный пульс, анурию, постоянную тошноту с возможностью приема пищи, часто неукротимую рвоту, иногда с примесью крови, диарею, метеоризм, могут быть головные боли, менингеальные симптомы, очаговая неврологическая симптоматика, судороги, заторможенность, бред, ступор.

Помимо этого, могут отмечаться следующие клинические проявления: звездчатая геморрагическая сыпь и септическое состояние при менингококкцемии, петехиальная сыпь при передозировке антикоагулянтов, травматическая или ожоговая болезнь и т.п.

Лихорадка не характерна, может встречаться только при сопутствующей инфекции или выраженной дегидратации.

Лабораторная диагностика

Гормональные исследования:

https://t.me/medicina_free

• концентрация кортизола в крови обычно снижена, но может находиться в пределах нормы (уровень кортизола >700 нмоль/л исключает НН у пациентов с сепсисом или тяжелыми травмами);

• повышенное содержание ренина плазмы;

• содержание АКТГ зависит от генеза ОНН: при первичной ОНН уровень АКТГ, как правило, высокий, более 150 пг/мл, при вторичной НН - низкий или нормальный.

Для подтверждения диагноза первичной НН необходимо проведение короткой стимуляционной пробы с $^{1-24}$АКТГ [тетракозактидом (синактеном депо•)]. Концентрацию кортизола плазмы измеряют через 30 мин после введения $^{1-24}$АКТГ. Нормальный ответ определяется как пик кортизола плазмы более 550 нмоль/л.

Диагностические мероприятия, направленные на выявление причины ОНН:

• может потребоваться посев крови (при септических состояниях), коагуло-грамма.

Инструментальные методы

ЭКГ - изменения, обусловленные гиперкалиемией, - высокий заостренный зубец *T* при нормальном или укороченном *QT*, удлинение интервала *PQ* и расширение зубца *P*.

Рентгенография для исключения очагово-инфильтративных изменений в легких, диагностики переломов.

УЗИ брюшной полости при поиске очага инфекции.

КТ или МРТ головного мозга, грудной клетки, брюшной полости при травматической болезни, поиске очага инфекции.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ОНН следует дифференцировать с любыми острыми состояниями, сопровождающимися шоком и коллапсом. Даже при подозрении на ОНН, не опасаясь гипердиагностики, необходимо сразу же приступать к соответствующим лечебным мероприятиям. Явления прогрессирующего сосудистого коллапса неясного генеза сами по себе практически во всех случаях требуют назначения глюкокортикои-дов.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИЯМ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Лечение больных с ОНН следует проводить в ОРИТ. Для установления и адекватного лечения причины, приведшей к развитию первично-острой НН, могут потребоваться консультациии инфекциониста, невропатолога, травматолога, хирурга, специалиста ожогового центра.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Первичная ХНН в фазе декомпенсации. Аддисонический криз. Менингококкцемия. ОНН (синдром Уотерхауса-Фридериксена).

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

После стабилизации состояния пациента и снижения суточной дозы гидрокортизона менее 100 мг в сутки пациента переводят на постоянную ЗГТ таблетирован-ными препаратами гидрокортизона.

ПРОФИЛАКТИКА

Основные профилактические направления:

• ранняя диагностика и правильное ведение пациентов с ХНН;

• обучение больных с ХНН правилам изменения дозы препаратов ЗГТ при интер-куррентных заболеваниях, травмах и других стрессовых ситуациях;

• превентивное назначение глюкокортикоидов в ситуациях высокого риска (например, экстракция зуба у больного с тяжелым тиреотоксикозом, стрессы или оперативные вмешательства у лиц, получавших глюкокортикоиды по поводу неэндокринных заболеваний, и т.п.);

• своевременная диагностика и лечение заболеваний, приводящих к развитию

ОНН.

Сами пациенты, а также врачи различных специальностей (в первую очередь хирурги, акушеры-гинекологи и анестезиологи) должны быть обучены правилам увеличения доз глюкокортикоидов при возникновении сопутствующих заболеваний у больных с ХНН.

При легких простудных заболеваниях, не сопровождающихся лихорадкой, или аналогичных по тяжести состояний доза принимаемых пациентом глюко-кортикоидов должна быть увеличена в 2-3 раза. При малых и кратковременных вмешательствах (эзофагогастродуоденоскопия, экстракция зуба) показано однократное внутримышечное введение 50 мг гидрокортизона за 15-30 мин до манипуляции. При тяжелых соматических заболеваниях (грипп, пневмония) рекомендован переход на внутримышечные инъекции 150-200 мг гидрокортизона в сутки.

При больших оперативных вмешательствах и родах рекомендована следующая схема ведения пациента: перед операцией (началом родовой деятельности) внутримышечно вводят 75-100 мг гидрокортизона, во время операции (родов) внутривенно капельно - 100-300 мг гидрокортизона натрия гемисукцината• в 5-10% растворе декстрозы (глюкозы•) (в зависимости от длительности вмешательства). При гладком течении послеоперационного периода в первые три дня

внутримышечно вводят 100-150 мг гидрокортизона в сутки, затем 3-5 дней - 75-100 мг в сутки, после чего пациента переводят на таблетированные препараты по обычной схеме.

Особую группу больных, потенциально подверженных ОНН, составляют пациенты, ранее лечившиеся глюкокортикоидами по поводу неэндокринных заболеваний. На фоне длительного (более 1,5 мес) приема глюкокортикоидных препаратов (15 мг преднизолона или его эквивалента) снижается активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. «Синдром отмены», протекающий как ОНН, возникает у больных при быстром уменьшении дозы гормонов, поэтому отмену глюкокортикоидов необходимо производить постепенно. Если дозировка превышала 15 мг преднизолона (или его эквивалента), то

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

можно снизить дозу достаточно быстро (на 2,5-5 мг преднизолона каждые 2-3 дня) до 15 мг, затем отмену производить более медленно, на ¼ таблетки преднизолона (или его эквивалента) каждые 7-10 дней. После полной отмены глюкокортикоидов в течение года у таких больных при операционном, инфекционном или другом стрессе возможно развитие несостоятельности функции коры надпочечников, требующее медикаментозной коррекции.

ПРОГНОЗ

Неблагоприятный. Смертность достигает 40-50%. Больше всего смертей приходится на острейшую форму и первые сутки развития ОНН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. - М.: Знание-М, 2002. - 320 с.

2. Дедов И.И., Марова Е.И., Вакс В.В. Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): Методическое пособие для врачей. -

М., 2000. - 56 с.

3. Фадеев В.В. Острая надпочечниковая недостаточность // Врач. - 2005. - №3. - С. 60-61.

4. Bolluion R. Acute adrenal insufficiency // Endocrinol. Metab. Clin. Am. - 2006. - N 35. - P. 767-775.

5. Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение): Рекомендации для врачей. - М.: Медпрактика, 2008. - 43 с.

6. Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия / Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Рид Элсивер,

2010. - С. 84-100.

7. Национальные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей и подростков с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью. - 2013. - 27 с

8. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок: Руководство для врачей / Под ред.

И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Е-ното, 2013. - С. 541-545.

9. Charmandari E., Nicolaides N.C., Chrousos G.P. Adrenal insufficiency // Lancet. -

2014 Jun. 21. - Vol. 383 (9935). - P. 2152-2167

ПЕРВИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Иловайская И. А

СИНОНИМЫ

Синдром гипокортицизма, болезнь Аддисона (Томас Аддисон - английский врач, впервые описавший симптомокомплекс НН вследствие туберкулезного поражения надпочечников).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

НН - тяжелое полисимптомное эндокринное заболевание, обусловленное снижением продукции гормонов коры надпочечников вследствие деструкции надпочечников различного генеза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность первичной НН колеблется от 40-60 до 110 случаев в год на 1 млн населения. Средний возраст больных при манифестации заболевания составляет от 20 до 50 лет (чаще 30-40 лет).

ПРОФИЛАКТИКА

Нет.

СКРИНИНГ

Срочное обследование лиц с потерей массы тела, снижением аппетита и орто-статической гипотензией.

КЛАССИФИКАЦИЯ

См. «Синдром гипокортицизма».

ЭТИОЛОГИЯ

• Аутоиммунное поражение коры надпочечников (70-90% всех случаев) часто сочетается с другими аутоиммунными эндокринопатиями - так называемый

АПС.

• Туберкулез (7-20% всех случаев).

• Другие причины (3-10% всех случаев):

◊ бактериальное/инфекционное поражение надпочечников (инфекция вирусом иммунодефицита человека, грибковые инфекции, сифилис, ами-лоидоз);

◊ метастазы первичных опухолей вненадпочечниковой локализации;

◊ адренолейкодистрофия (болезнь Зиммерлинга-Крейтцфельда, меланодер-мическая лейкодистрофия) - генетическое заболевание с Х-сцепленным рецессивным типом наследования, протекающее с преимущественным поражением белого вещества нервной системы и коры надпочечников;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ тотальное удаление надпочечников (например, при болезни Иценко- Кушинга);

◊ двустороннее кровоизлияние в надпочечники на фоне терапии антикоагулянтами;

◊ применение блокаторов стероидогенеза в надпочечниках (аминоглутети-мид, митотан, кетоконазол, барбитураты, спиронолактон).

ПАТОГЕНЕЗ

При аутоиммунном поражении надпочечников «мишенью» для антител служат ключевые ферменты стероидогенеза, наиболее часто CYP21A2 (P450c21 или 21-гидроксилаза). Этот фермент локализуется в эндоплазматической сети клеток коры надпочечников и катализирует превращение 17α-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол (один из предшественников кортизола) в пучковой зоне, в клубочковой зоне - превращение прогестерона в 11-дезоксикортикостерон (один из предшественников альдостерона). Антитела к 21-гидроксилазе выявляются у 64-86% больных с НН. Титр антител наиболее высокий в дебюте заболевания. Гены, кодирующие 21-гидроксилазу, расположены в локусе антигенов гистосовместимости III класса (короткое плечо хромосомы 6, гены *TNF, HSP70, C4, 21OH)*. О связи заболевания с антигенами *HLA* свидетельствует обнаруже ние у большинства больных гаплотипов DR3, DR4, A1, B8. Относительный риск заболевания возрастает примерно в 6,5 и 26,5 раза при наличии соответственно гаплотипов DR3 и DR4 и гетерозиготности по этим аллелям (DR3/DR4). В аутоиммунный процесс вовлекается сначала клубочковая, а затем и пучковая зоны коры надпочечников. В дебюте заболевания отмечается компенсаторное повышение АРП для поддержания нормальной концентрации альдостерона, однако секреция альдостерона прогрессивно снижается. В дальнейшем (через месяцы или даже годы) постепенно угасает и секреция кортизола. Постепенно снижается активность секреции кортизола в ответ на стимуляцию АКТГ, затем стабильно повышаются базальные концентрации АКТГ, далее снижается концентрация кортизола в крови, что сопровождается развитием соответствующих клинических симптомов.

Поражение надпочечников при активной форме туберкулеза - следствие гематогенной диссеминации инфекции. Очаги туберкулеза вненадпочечниковой локализации обычно выявляются, однако клинические признаки заболевания могут отсутствовать. Деструкция надпочечников развивается постепенно, часто в патологический процесс вовлекается мозговой слой. Антитела к клеткам надпочечников не обнаруживаются. На ранних стадиях заболевания может отмечаться увеличение органа вследствие воспалительной инфильтрации коры и формирования гранулем, однако в дальнейшем развивается фиброз и замещение гранулем казеозными узлами, что сопровождается уменьшением надпочечников в размерах.

Адренолейкодистрофия - заболевание, обусловленное делецией гена ALD (22q28), проявляется недостаточностью лигноцероил-КоА-лигазы, что приводит к нарушению β-окисления насыщенных длинноцепочечных жирных кислот в пероксисомах и последующему накоплению их вместе с эфирами холестерина в клетках нервной системы и коркового вещества надпочечников в виде слоистых, триламинарных внутриклеточных включений.

Метастатическая деструкция надпочечников наиболее часто наблюдается при неходжкинской крупноклеточной лимфоме и бронхогенном раке легкого, реже в надпочечники метастазирует рак почки, мочевого пузыря, предстательной железы, толстого кишечника.

Грибковая инфекция (кокцидомикоз, паракокцидомикоз, бластомикоз) как причина первичной ХНН встречается редко. Субклиническая НН выявляется у 8-14% инфицированных вирусом иммунодефицита человека больных. Явные клинические проявления НН встречаются крайне редко и обычно на поздних стадиях синдрома приобретенного иммунодефицита. Часто первичная ХНН при инфекции вирусом иммунодефицита человека развивается в результате поражения коры надпочечников инфильтративным процессом (цитомегаловирусная и грибковая инфекции, саркома Капоши, лимфома и др.).

Патогенез развития симптомов недостаточности глюкокортикоидов описан в главе «Синдром гипокортицизма».

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее характерные симптомы первичной НН и их частота приведены в табл. 15.11.

Основные симптомы НН - выраженная общая и мышечная слабость, в дебюте заболевания эти симптомы могут возникать периодически, во время стрессов. Затем интенсивность их увеличивается к концу дня и проходит после ночного отдыха, в дальнейшем, с прогрессом заболевания, слабость нарастает и становится постоянной, приобретая характер адинамии. Наряду с физической адинамией развивается нервно-психическая астенизация, вплоть до развития ступора или психоза.

Таблица 15.11. Частота встречаемости основных симптомов первичной надпочечниковой недостаточности

Симптомы	Распространенность, %
Общая слабость и утомляемость	100
Снижение/исчезновение аппетита	100
Снижение массы тела	100
Желудочно-кишечные расстройства	92
Тошнота	86
Рвота	75
Запоры	33
Боли в животе	31
Диарея	16
Повышенная потребность в соли	16
Постуральные головокружения	13
Мышечные или суставные боли	6-13
Гиперпигментация	92
Гипотензия (систолическое давление менее 110 мм рт. ст.)	88-94
Витилиго	10-20

Потеря массы тела связана со снижением аппетита, нарушением всасывания в кишечнике, дегидратацией.

Гипотензию, характерный симптом первичной НН, нередко отмечают уже на ранних стадиях заболевания. Головокружения и обмороки обусловлены снижением АД.

https://t.me/medicina_free

Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек - частый и ранний признак первичной НН. В дебюте заболевания больные отмечают длительную сохранность загара после инсоляции.

Желудочно-кишечные расстройства: потеря аппетита, тошнота, рвота - иногда наблюдаются уже в начале заболевания и обязательно нарастают при прогесси-ровании НН. Реже бывают расстройства стула (поносы или запоры). Некоторые больные ощущают постоянную потребность в соленой пище.

Нередко отмечают никтурию на фоне снижения клубочковой фильтрации и почечного кровотока.

ДИАГНОСТИКА Анамнез

Первичная ХНН характеризуется незаметным началом и медленным нарастанием утомляемости, мышечной слабости, потерей аппетита, снижением массы тела, гиперпигментацией кожи и слизистых оболочек, гипотензией.

Первые симптомы НН, слабость и утомляемость, неспецифические, поэтому очень важно уточнить время их возникновения, скорость развития и сочетание с другими признаками НН.

См. также «Синдром гипокортицизма».

Физикальное обследование

Отмечают гиперпигментацию в виде диффузного коричневого, рыжего или бронзового потемнения, как на открытых, так и закрытых частях тела, особенно в местах трения одежды, на ладонных линиях, в послеоперационных рубцах, на слизистых оболочках полости рта, в области ареол сосков, анального отверстия, наружных половых органов. У некоторых больных наблюдают темные веснушки,

участки депигментации - витилиго, что позволяет говорить об аутоиммунном процессе. Витилиго, как правило, обнаруживают у больных, имеющих антитела к клеткам надпочечников.

Обязательный симптом НН - потеря массы тела.

Гипотензия характеризуется уровнем систолического АД 80-90 мм рт. ст., диастолического - ниже 60 мм рт. ст. При исходной АГ у больных АД в норме или умеренно повышенное.

Гипогликемические состояния возникают как натощак, так и через 2-3 ч после приема пищи, богатой углеводами. Приступы сопровождаются слабостью, чувством голода, повышенной потливостью.

Более чем у половины больных наблюдают нарушения функций ЦНС в виде снижения умственной деятельности и памяти, апатии, раздражительности.

У женщин может отмечаться уменьшение и полное исчезновение подмышечного и лобкового оволосения (за счет уменьшения продукции надпочечниковых андрогенов). У мужчин прекращение секреции надпочечниковых андрогенов мало влияет на состояние половых функций и оволосение, так как основной синтез этих гормонов происходит в интерстиции семенников.

Лабораторные исследования

См. «Синдром гипокортицизма».

Инструментальные исследования

См. «Синдром гипокортицизма».

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика ранней стадии недостаточности надпочечников затруднена, жалобы на слабость и утомляемость весьма распространенные и неспецифические.

Мышечная слабость, особенно сочетающаяся с раздражительностью, неустойчивостью настроения, свойственна скорее невротическим синдромам. При нейроцир-куляторной дистонии по гипотензивному типу мышечная слабость обычно непостоянная, усиливается под влиянием психоэмоциональных факторов, а также в течение дня. Такая симптоматика не сопровождается электролитными расстройствами.

Наличие артериальной гипотензии требует дифференциальной диагностики с эссенциальной артериальной гипотензией.

Сочетание артериальной гипотензии с потерей массы тела встречается при язвенной болезни желудка, хроническом энтероколите и панкреатите, онкологическом процессе.

При нервной анорексии, несмотря на резкое снижение массы тела, пациенты обычно сохраняют хорошее самочувствие и работоспособность.

При септических состояниях наблюдают клиническую картину, напоминающую НН (слабость, гипотензия, анорексия, гипогликемия). НН может быть вызвана сепсисом (менингококцемия).

Потеря массы тела и выраженная слабость могут наблюдаться при тиреотоксикозе и СД 1-го типа с кетоацидозом, однако в этих случаях аппетит в норме.

При наличии гиперпигментации дифференциальную диагностику проводят с пеллагрой, дерматомиозитом, склеродермией, метастазами меланомы, циррозом печени, гемохроматозом, пигментно-сосочковой дистрофией кожи *(acantosis nigricans)*, отравлением солями тяжелых металлов.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Для проведения дифференциальной диагностики могут понадобиться консультации гастроэнтеролога, психиатра.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

ХНН средней тяжести, медикаментозная компенсация.

ЛЕЧЕНИЕ Цели лечения

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• Возмещение недостатка жизненно важных гормонов коры надпочечников.

• Ликвидация причины поражения надпочечников (терапия туберкулеза, сепсиса, грибковых заболеваний и пр.).

Показания к госпитализации

Декомпенсация состояния, сопровождаемая рвотой, дегидратацией, падением АД.

Немедикаментозное лечение Диета больных с ХНН

• Общая калорийность пищи при ХНН на 20-25% выше обычной для данного возраста, пола и профессии. Важно достаточное количество белка (1,5-2 г/кг идеальной массы тела), углеводов и жиров. Мясо включают в пищу в виде разнообразных блюд, лучше протертых (у больных снижена секреторная функция желудка), паровых котлет, при хорошей переносимости - рубленое мясо, соленая рыба. Из жиров предпочтительнее сливочное масло, содержащее витамины и легко усваемое. В рацион включают достаточное количество углеводов, в том числе легкоусвояемых. Во избежание развития гипогликемической реакции после неадекватного выброса инсулина на фоне сниженной секреции контринсулярных гормонов углеводы употребляют в пищу дробно в течение дня. Дополнительно назначают поваренную соль до 10-15 г натрия хлорида в сутки, ограничивают продукты, богатые солями калия (чернослив, абрикосы, изюм, инжир, мандарины, печеный картофель). Важное место занимают витамины. В пищевой рацион включают различные овощи и фрукты в сыром виде, соки.

Медикаментозное лечение

У больных с установленным диагнозом НН препараты кортикостероидов применяют пожизненно.

Препарат выбора **для компенсации глюкокортикоидной недостаточности -** гидрокортизон. Также используют препарат кортизона ацетат (предшественник гидрокортизона, которому для превращения в активную форму необходимо пройти ряд метаболических превращений в печени). В тех случаях, когда у пациента в перерывах между приемами препаратов гидрокортизона (период действия до 6 ч) наступает ухудшение самочувствия, используют преднизолон (период действия до 12 ч).

Дексаметазон и другие длительно действующие синтетические аналоги глю-кокортикоидов в лечении НН не применяют, так как они не обладают всем спектром физиологических свойств гидрокортизона: лишены минералокортикоидной активности, не корректируют водно-электролитные расстройства и нарушения гемодинамики, имеют слишком долгий период полувыведения, что способствует быстрому развитию симптомов передозировки (ятрогенный гиперкортицизм).

Препараты глюкокортикоидов вводят с учетом физиологического ритма секреции ($^2/_3$ суточной дозы утром и $^1/_3$ - вечером).

Дозу препарата подбирают индивидуально. Главный критерий эффективности лечения - отсутствие клинических симптомов недостаточности и/или избытка глюкокортикоидов. Доза препарата должна быть минимальная, но достаточная для поддержания нормального самочувствия.

Средняя суточная доза обычно составляет примерно 10-12 мг/м^2 поверхности тела, т.е. 15-25 мг гидрокортизона в сутки или эквивалент (табл. 15.12).

Таблица 15.12. Эквивалентность дозировки препаратов глюкокортикоидов

Название препарата	Эквивалентная дозировка, мг
Гидрокортизон	20
Кортизон	25
Преднизолон	5

Суточная секреция гидрокортизона надпочечниками - менее 30 мг. Кроме того, лечение НН дозами гидрокортизона 30 мг/сут (или эквивалент) и выше может привести к развитию симптомов избытка глюкокортикоидов, а также повысить риск преждевременной смертности, поэтому желательно подбирать ежедневную дозу ниже 30 мг/сут. Признаки передозировки глюкокортикоидов:

• быстрое увеличение массы тела;

• мышечная слабость;

• повышение АД;

• головные боли;

• задержка жидкости (отеки);

• снижение уровня калия и повышение уровня натрия в плазме;

• склонность к инфекционным заболеваниям.

В этом случае дозу вводимых препаратов снижают в 1,5-2 раза. Устранение симптомов гиперкортицизма происходит медленно - в течение 4-8 нед. Явления передозировки часто отмечают при назначении синтетических глюкокортикоидов, таких как дексаметазон.

Для коррекции минералокортикоидной недостаточности применяют препарат минералокортикоида флудрокортизон по 0,05-0,2 мг внутрь 1 раз в сутки утром натощак.

Примерные схемы лечения

• Гидрокортизон 10 мг внутрь после завтрака, 5 мг в 16:00-18:00; + флудрокор-тизон 0,1 мг $^1/_2$ таб. внутрь утром.

• Гидрокортизон 10 мг внутрь после завтрака, 5 мг после обеда, 5 мг после ужина; + флудрокортизон 0,1 мг 1 таб. внутрь утром.

• Гидрокортизон 15 мг после завтрака, 5-10 мг в 16:00-18:00; + флудрокорти-зон 0,1 мг 1$^1/_2$ таб. внутрь утром.

• Преднизолон 5-7,5 мг после завтрака, гидрокортизон 5 мг после ужина; + флудрокортизон 0,1 мг 1 таб. внутрь утром.

Дозу препарата подбирают в зависимости от тяжести заболевания, степени компенсации, состояния больного (стресс, покой).

Анаболические стероиды при хронической НН назначают лицам обоего пола, так как терапия глюко- и минералокортикоидами не устраняет этого дефицита. Лечение анаболическими стероидами проводят курсами 2-3 раза в год. Нандролон, содержащий 50 мг

https://t.me/medicina_free

нандролона деканоата в 1 мл, назначают глубоко в/м 25-100 мг каждые 3-4 нед в течение 3 мес (два курса в год с трехмесячным перерывом), у женщин - во вторую фазу менструального цикла.

Особые случаи

• Любой стресс: эмоциональные и физические перегрузки, повышение температуры тела, травмы, оперативные вмешательства (без общей анестезии) - может спровоцировать повышенную потребность в глюкокортикоидах. В таких ситуациях необходимо на некоторый период времени увеличивать дозу гормонов в 2-5 раз по сравнению с поддерживающей. Ударные дозы снижают через 1-2 дня после стрессовой ситуации.

• При проведении хирургических операций в условиях общей анестезии необходимо парентеральное введение гидрокортизона: при плановых вмешательствах 50-100 мг гидрокортизона в/м накануне операции вечером и в день операции утром, внутривенное введение гидрокортизона 50-100 мг во время операции и каждые 6-8 ч в первые сутки после операции. Прекращают в/в введение гормонов, когда пациент может принимать таблетированные формы препаратов. При необходимости продолжают в/м инъекции гидрокортизона. При проведении операции в экстренных условиях дозировку глюкокортикоидов увеличивают в зависимости от состояния пациента.

• При выраженной декомпенсации и/или невозможности приема внутрь (отсутствие аппетита, рвота вследствие интеркуррентного заболевания, бессознательное состояние и т.п.) глюкокортикоиды вводят парентерально. Рекомендуют внутримышечные инъекции гидрокортизона, 3-4 инъекции в сутки в дозе 50-75-100 мг с постепенным снижением дозы и переводом больного на прием препаратов внутрь.

• Во время беременности дозы замещающей терапии увеличивают после третьего месяца. При родах гормоны вводят как при плановых операциях.

• У больных с сочетанием хронической НН и гипотиреоза сначала добиваются полной компенсации НН, а затем начинают лечение тиреоидными препаратами (поскольку тиреоидные гормоны ускоряют распад кортизола и могут вызвать аддисонический криз).

Если доза применяемых препаратов велика (гидрокортизон более 30 мг/сут или эквивалент), а компенсации НН не наступает, проводят поиск возможных причин нарушения самочувствия пациента - проверяют срок годности лекарств, проводят обследование для исключения очагов хронической инфекции, возможных сопутствующих инфекционных заболеваний. При НН часто наблюдают снижение иммунитета и течение воспалительных заболеваний без обычной клинической симптоматики (повышения температуры, болевого синдрома).

Хирургическое лечение

Не проводят.

Показания к консультации других специалистов

Нет.

Примерные сроки нетрудоспособности

Больным с хронической НН показан перевод на легкую работу с нормированным рабочим днем, исключая ночные смены, частые командировки, тяжелую физическую нагрузку. В период декомпенсации гипокортицизма больных считают нетрудоспособными. При тяжелой форме НН (при лабильном течении, частыми ухудшениями состояния при адекватно подобранной терапии) рекомендуют оформление инвалидности.

Дальнейшее ведение

Больной с хронической НН находится под наблюдением эндокринолога по месту жительства.

При стабильном состоянии больного плановое обследование необходимо проводить 1 раз в 12 мес:

• направленный сбор анамнеза для выяснения общего состояния, состояния аппетита, физической активности;

• измерение массы тела;

• измерение ЧСС, АД стоя и сидя;

• исследование электролитов крови, глюкозы плазмы крови натощак;

• денситометрия при дозе глюкокортикоидов более 30 мг/сут. Определение кортизола и АКТГ в плазме крови и/или свободного кортизола в суточной моче неинформативно для оценки адекватности лечения, уровни кортизола не коррелируют с клинической симптоматикой, на фоне терапии эти исследования не проводят.

Желательно проводить обучение пациентов. Пациента информируют о заболевании, предупреждают о необходимости постоянно иметь запас указанных препаратов (гидрокортизон, преднизолон) в таблетках и ампулах.

Информация для пациента

НН - это заболевание, при котором резко сокращается продукция гормонов коры надпочечников (кортикостероидов), когда вследствие патологического процесса разрушено более 90% ткани органа (хотя при УЗИ или МРТ/КТ могут сохраняться нормальные размеры). Таким образом, источник жизненно важных гормонов практически отсутствует. Без приема препаратов кортикостероидов пациент может обойтись в течение всего нескольких часов! Прекращение приема грозит летальным исходом, поэтому пациент должен точно соблюдать прием гормональных препаратов, рекомендованных лечащих врачом.

Признаки недостатка кортикостероидов:

• снижение или отсутствие аппетита;

• общая и мышечная слабость;

• низкое АД;

• нарушение стула;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• суставные боли;

• снижение массы тела.

В этом случае необходимо обязательно обратиться к врачу, до обращения можно увеличить дозу таблетированных препаратов в 1,5-2 раза.

В момент развития у больного интеркуррентного заболевания (воспалительного, инфекционного) дозу пероральных препаратов увеличивают в 2-3 раза или назначают гидрокортизон в/м по 50 мг 1-2 раза в сутки. При отсутствии аппетита, появлении тошноты, невозможности проглотить таблетки и особенно при наличии рвоты в/м вводят глюкокортикоиды (гидрокортизон 50-100 мг 3-4 раза в сутки). При отсутствии улучшения самочувствия на фоне инъекций гидрокортизона показана госпитализация для в/в введения гидрокортизона, проведения активных лечебных мероприятий под постоянным врачебным контролем.

При необходимости хирургического лечения операцию проводят на фоне в/м введения гидрокортизона 50 мг 3-4 раза в сутки, таблетированные препараты при этом отменяют. Инъекции гидрокортизона назначают за 1 день до операции и в течение 3-6 дней после, до нормализации общего состояния. Если операция проходит под общим наркозом, во время и в первые часы после операции вводят 100-200 мг гидрокортизона в/в капельно. Как только пациент может принимать пищу в полном объеме, назначают таблетированные препараты.

При НН на фоне простудных, инфекционных заболеваний или эмоциональной/физической нагрузки в любой момент может развиться острая НН.

Признаки острой НН:

• резкая общая слабость;

• снижение АД;

• повышение температуры тела;

• потеря аппетита;

• боль в животе;

• тошнота, рвота, понос;

• адинамия;

• бессознательное состояние.

Назначают кортизон или гидрокортизон в/м по 25-50 мг до 200-300 мг в сутки и выше (по состоянию больного) каждые 6-8 ч, при необходимости 4-6 ч.

Острая НН симулирует острые заболевания брюшной полости (острый холецистит, аппендицит, кишечную непроходимость, отравление). Необходима осторожность в оценке состояния больного, экстренное оперативное вмешательство по поводу «острого живота» может иметь летальный исход. За время, проведенное без адекватного лечения НН, состояние больного может значительно ухудшиться.

Необходимо тщательно проверять сроки годности препаратов, ни в коем случае не употреблять лекарства с просроченным сроком действия.

Пациентам с НН рекомендуют расширенный рацион питания, мясо в виде разнообразных блюд, лучше протертых, паровых котлет, при хорошей переносимости - рубленое мясо или селедка с картофелем. Из жиров предпочтительнее сливочное масло. В рацион включают достаточное количество углеводов (каши, сладости, хлебобулочные изделия, мед), которые должны употребляться дробно в течение дня. Ограничивают продукты, богатые солями калия (чернослив, абрикосы, изюм, инжир, мандарины, печеный картофель). В пищевой рацион включают различные салаты, лимоны, апельсиновый сок, другие овощи и фрукты в сыром виде, сок свежих овощей, ягод, фруктов, отвар шиповника, укроп, перец и т.д. Дополнительно можно употреблять аскорбиновую кислоту по 0,35-0,5 г 3-4 раза в сутки, 5-10 г поваренной соли в сутки.

Пациентам с НН необходимо постоянно иметь при себе информацию о своем заболевании и контактный телефон (телефон родственников или лечащего врача), куда можно обратиться в случае непредвиденных обстоятельств (потеря сознания, травма и т.п.). Такая информация может быть, например, на браслете.

ПРОГНОЗ

Без лечения заболевания возможен летальный исход. При адекватно подобранной терапии срок жизни не сокращается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ларина А.А., Шаповальянц О.С., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Диагностика и лечение аутоиммунного полигландулярного синдрома у взрослых // Клиническая медицина. - 2012. - Т. 90, №8. - С. 64-66.

2. Фадеев В.В. Острая надпочечниковая недостаточность // Врач. - 2005. - №3. -

С. 60-61.

3. Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение): Рекомендации для врачей. - М.: Медпрактика, 2008. - 43 с.

4. Aulinas A., Webb S.M. Health-related quality of life in primary and secondary adrenal insufficiency // Expert Rev. Pharmacoecon Outcomes Res. - 2014 Sep 25. - P. 1-16.

5. Bancos I., Hahner S., Tomlinson J., Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency // Lancet Diabetes Endocrinol. - 2014 Aug 1. - pii: S2213-8587 (14) 70142-1.

6. de Miguel Novoa P., Vela E.T., García N.P., Rodríguez M.M., Guerras I.S., Martínez de Salinas Santamaría Mde L., Masó A.A.; Área de Conocimiento del Grupo de Neuroendocrino de la SEEN (Grupo Insuficiencia Adrenal). Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the adult // Endocrinol. Nutr. - 2014 Sep. - Vol. 61. - Suppl 1. - P. 1-35.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

7. Di Dalmazi G., Berr C.M., Fassnacht M., Beuschlein F., Reincke M. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing?s syndrome: a systematic review of the literature // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014 Aug. - Vol. 99 (8). - P. 2637- 2645.

8. Tucci V., Sokari T. The clinical manifestations, diagnosis, and treatment of adrenal

emergencies // Emerg. Med. Clin. North Am. - 2014 May. - Vol. 32 (2). - P. 465-484.

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Бельцевич Д.Г.

Феохромоцитома/параганглиома - НЭО, продуцирующая биологически-активные вещества (адреналин, норадреналин, дофамин).

Феохромоцитома (в том числе надпочечниковой локализации) является частным случаем параганглиом - опухолей, которые могут выявляться в любых местах скопления тел вторых нейронов вегетативной нервной системы (параганглиях). Параганглии бывают как паравертебральными, так и паравазальными и располагаются от основания черепа до малого таза. Мозговой слой надпочечников также по своей сути является параганглием. Опухоли шейных и внутричерепных ганглиев, как правило, не имеют гормональной активности.

ЭТИОЛОГИЯ

По данным генетических исследований, на больших выборках пациентов с хро-маффинными опухолями выявлено, что до 25-35% больных имеют генетические дефекты, передающиеся по аутосомно-доминантному типу. Именно эти мутации ответственны за фенотипическую реализацию феохромоцитом.

В 32-38% наблюдений отмечается мутация хромосомных участков, ответственных за синтез сукцинатдегидрогиназы, D или B субъединицы *(SDHD* или *SDHB).* Заболевание проявляется возникновением как надпочечниковых опухолей, так и функционирующих параганглиом, как правило - множественных, выявляемых вдоль всего позвоночного столба.

У 30-35% больных с семейными формами заболевания феохромоцитома выявляется в рамках болезни фон Хиппеля-Линдау - мутация происходит в *VHL*-гене 3 хромосомы. Фенотипическими проявлениями заболевания могут быть геман-гиомы сетчатки, гемангиобластомы и нейробластомы ЦНС, рак почки, карциноид поджелудочной железы. Феохромоцитомы выявляются лишь у 10-20% пациентов. Мутации в гене *VHL* приводят к разным типам заболевания:

• тип 1 - низкий риск развития феохромоцитомы;

• тип 2 - высокий риск развития феохромоцитомы: ◊ 2A - гемангиобластомы, феохромоцитома;

◊ 2B - высокий риск развития рака почки, феохромоцитома, гемангиобла-стомы;

◊ 2C - феохромоцитома без гемангиобластом и почечно-клеточного рака.

Феохромоцитомы, встречающиеся у пациентов с болезнью фон Хиппеля- Линдау, часто имеют двустороннюю и/или вненадпочечниковую локализацию.

Из-за низкой пенетрантности и изолированной встречаемости признаков при болезни фон Хиппеля-Линдау выявить семейный характер заболевания на основании анамнеза крайне сложно, даже поставив перед собой такую цель. По этим причинам единственным надежным средством в диагностике наследственного характера заболевания является генетическое исследование.

У 20-25% больных с наследственным поражением выявляется сочетание феох-ромоцитомы с МРЩЖ в рамках синдромов МЭН-2. При этом заболевании происходит мутация *RET*-онкогена 10-й хромосомы (10-16 экзоны), ответственного за синтез тирозинкиназы. При синдромах МЭН-2 фенотипическая пенетрантность феохромоцитомы является высокой, поэтому, как правило, семейный анамнез заболевания прослеживается легко.

8-14% наблюдений генетически детерминированных феохромоцитом выявляются при болезни Реклингхаузена (нейрофиброматоз I типа, NF-1). Мутация происходит в участке 17q-11 гена *NF-1*. Синдром нейрофиброматоза I типа диа-

гностируется по типичным кожным проявлениям, имеющим высокую (100%) фенотипическую пенетрантность, необходимости в верификации генетического диагноза при наличии у таких больных феохромоцитомы нет.

Также описаны мутации *TMEM-127* и *MAX*, клиническая агрессивность и эпидемиология данных мутаций в стадии накопления данных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Феохромоцитома обычно дебютирует признаками, связанными с избыточной продукцией катехоламинов и их системным действием на органы и системы с преобладанием, как правило, сердечно-сосудистых изменений.

Наиболее частым и основным клиническим проявлением феохромоцитомы является **гемодинамический криз,** который характеризуется внезапным повышением систолического АД до 200-250 мм рт. ст., сопровождается появлением безотчетного страха, ощущением внутренней дрожи. Отмечается бледность кожных покровов или, напротив, покраснение лица. Характерным симптомом нарушений периферической микроциркуляции во время приступа является появление «мраморного» кожного рисунка, более выраженного при частых гипертензивных кризах. Пароксизм АГ практически всегда сопровождался профузной потливостью. Гемодинамический криз может сопровождаться тошнотой, рвотой, резкими болями в животе.

У части больных основным симптомом при гипертоническом кризе являются боли в области сердца. Одно из самых постоянных проявлений - сердцебиение до 140-180 ударов в минуту, значительно реже - нормосистолия или брадикар-дия. У некоторых пациентов пароксизм АГ сопровождается нарушением ритма (возникновение частой предсердной и/или желудочковой экстрасистолии, пароксизма синусовой тахикардии, пароксизма мерцательной аритмии).

Одним из ведущих синдромов при феохромоцитоме является **снижение объема циркулирующей жидкости.** Гиповолемия, оказывая «маскирующее» влияние на результаты измерения периферического АД, приводит к диагностическим ошибкам и неправильным лечебным решениям. Синдром гиповолемии в значительной степени ответственен за нарушения микроциркуляции в жизненно важных органах.

В патогенезе изменений со стороны сердечно-сосудистой системы важную роль играет **катехоламин-индуцированная кардиомиопатия.** В многочисленных исследованиях было выявлено специфическое неишемическое поражение миокарда у

https://t.me/medicina_free

пациентов с феохромоцитомой, которое характеризуется развитием симптомов сердечной недостаточности (вплоть до тяжелого шока и отека легких), аритмий (в том числе и жизнеугрожающих желудочковых тахикардий), неспецифическими изменениями ЭКГ, гипертрофией или дилатацией полости миокарда левого желудочка, нарушениями локальной кинетики и снижением глобальной сократимости миокарда без значимого стенотического поражения коронарных артерий. В качестве основных причин рассматривается токсическое действие кате-холаминов на миокард, которое опосредуется изменением плотности и функции β-адренорецепторов миокарда, активацией оксидативного стресса и индукцией апоптоза кардиомиоцитов.

Несмотря на различные гипотезы, роль катехоламинов в развитии такоцубо-подобной неишемической кардиомиопатии является общепризнанной и описана у пациентов с феохромоцитомой. Пациенты с катехоламин-индуцированной кар-диомиопатией достоверно моложе, имеют более высокую частоту развития тяжелой сердечной недостаточности и кардиогенного шока.

Феномен «неуправляемой гемодинамики»

На фоне учащения эпизодов выброса катехоламинов в кровеносное русло и увеличения интенсивности секреции может возникнуть состояние «неуправляемой

гемодинамики», при котором происходит частая и беспорядочная смена эпизодов повышенного и пониженного АД, которое практически не корректируется медикаментозно или отмечается парадоксальный ответ на введение препаратов. Основным признаком состояния «неуправляемой гемодинамики» считают тенденцию к прогрессирующей гипотонии. Главной угрозой при состоянии «неуправляемой гемодинамики» является развитие катехоламинового шока.

Из имеющих клиническое значение патофизиологических эффектов при фео-хромоцитоме необходимо обратить внимание на возникновение вторичного **СД или НТГ,** что обусловлено сочетанием ряда факторов: возникновением инсу-линорезистентности (генез малопонятен), ускорением гликогенолиза в печени, уменьшением выработки инсулина за счет стимуляции α-адренорецепторов поджелудочной железы.

ДИАГНОСТИКА

Показания к диагностике феохромоцитомы

• Симптомы феохромоцитомы/параганглиомы, особенно пароксизмального типа:

◊ АГ;

◊ тахикардия; ◊ головная боль; ◊ потливость.

• Инциденталома надпочечника (независимо от АГ).

• Симптомы феохромоцитомы/параганглиомы, медикаментозно спровоцированные (антагонисты допамина, опиоиды, ингибиторы моноаминоксидазы, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, кортикостероиды и т.д.).

• Генетическая предрасположенность к семейным синдромам, включающим феохромоцитому/параганглиому.

• Феохромоцитома/параганглиома в анамнезе.

Лабораторная диагностика

Известно, что катехоламины внутри хромаффинных клеток метаболизиру-ются в неактивные метилированные производные (адреналин в метанефрин, норадреналин в норметанефрин, дофамин в метокситирамин). Этот процесс обусловлен облигатной экспрессией в опухолевых хромаффинных клетках фермента катехоламин-О-метил-трансферазы, в норме метилирующего катехоламины в синапсах и мозговом слое надпочечников. Внутриопухолевый процесс метилирования катехоламинов происходит постоянно и не зависит от времени выброса активных катехоламинов в сосудистое русло. В связи с этим «золотым стандартом» в диагностике феохромоцитомы является определение метанефрина, норметанеф-рина и метокситирамина (последний - по показаниям при подозрении на злокачественную феохромоцитому) в плазме или в суточной моче. Оптимальным методом определения метилированных метаболитов катехоламинов является жидкостная хроматография с масс-спектрометрией или электрохимический метод. По данным многочисленных исследований, чувствительность метода составляет почти 99%, а специфичность 85-89%. Высокая отрицательная прогностическая ценность метода позволяет утверждать, что отрицательный результат достаточен, чтобы исключить феохромоцитому.

Поскольку метанефрины непрерывно производятся в клетках опухоли вне связи с выбросом активных фракций катехоламинов, сбор мочи и забор крови на фракционированные метанефрины производится независимо от эпизодов повышения АД.

Ложноположительные результаты могут быть вызваны использованием ЛС (ацитомифен, трициклические антидепрессанты, феноксибензамин, L-ДОПА, мочегонные средства в высокой дозе), другими состояниями (застойная сердечная недостаточность, стресс, депрессия, панические расстройства), которые могут влиять на саму методику исследования катехоламинов или на их метаболизм. Таким образом, отрицательный результат исследования катехоламинов на фоне приема вышеперечисленных препаратов, веществ и состояний является в своем роде высокочувствительным тестом. Напротив, при приеме ингибиторов катехоламин-О-метил-трансферазы, применяющихся для лечения болезни Паркинсона, возможно получение ложноотрицательного результата, что связано с влиянием на метаболизм катехоламинов.

Генетическая диагностика в обязательном порядке проводится в молодом возрасте, спектр генетического исследования необходимо корректировать с учетом преобладающего типа секреции. При изолированном повышении метанефрина и нормальном уровне норметанефрина практически отсутствует вероятность вне-надпочечниковой локализации опухоли, актуально исследование *RET*, поиск мутации *VHL* и *SDH* не показан. И, напротив, при изолированном повышении нормета-нефрина и нормальном уровне метанефрина практически отсутствует вероятность синдрома МЭН-2, исследование *RET* не показано, необходимо определение *VHL* и *SDH*. При смешанном типе секреции необходимо исследование всего спектра возможных мутаций.

Топическая диагностика

При КТ и МРТ феохромоцитомы выявляются как образования в проекции надпочечника гетерогенной структуры, округлой или овальной формы, в части наблюдений выявляются кальцинаты. Чувствительность методов достигает 96-98%. Средняя нативная плотность феохромоцитом при КТ составляет 25-40 ед. Н. При МРТ на Т2-взвешенных изображениях отмечается высокая интенсивность сигнала.

t.me/medicina_free

Для топической диагностики наибольшие трудности представляют случаи вне-надпочечникового расположения хромаффином. Обязательными исследованиями при неясной локализации опухоли является УЗИ сердца (перикарда), мочевого пузыря, МРТ или КТ с исследованием паравертебральных и парааортальных зон брюшной полости и грудной клетки.

Несмотря на высокую чувствительность КТ и МРТ анатомический подход к топической диагностике неспецифичен, в некоторых наблюдениях крайне важна идентификация хромаффинной природы опухоли. В настоящее время наибольшая специфичность функциональной топической диагностики отмечена при применении сцинтиграфии метайодбензилгуанидином, меченым изотопом ^{123}I или ^{131}I.

Применение ПЭТ при феохромоцитомах требует применения специфичных радионуклидов: 6-[^{18}F]-фтордопамин, [^{18}F]-дигидроксифенилаланин, [^{11}C]-гидроксиэфедрин, или [^{11}C]-адреналин. Последние исследования продемонстрировали превосходство этих методов по сравнению с сцинтиграфией с метайодбензилгуанидином-^{123}I и метайодбензилгуанидином-^{131}I. В качестве методов первого ряда топической диагностики не рекомендованы такие методы накопительной диагностики, как октреоскан и ПЭТ с [^{18}F]-фтордезоксиглюкозой.

ЛЕЧЕНИЕ

Для проведения стабилизирующей предоперационной подготовки у больных с феохромоцитомой необходимо в первую очередь оценить тяжесть состояния пациента и определить приоритеты и критерии адекватности предстоящего лечения.

Для лечения больных феохромоцитомой применяются как α-, так и β-адреноблокаторы, при этом длительность действия препаратов, селективность их действия находятся в самом широком диапазоне.

Основным применяемым α-блокатором является доксазозин - селективный пролонгированный α_1-адреноблокатор для перорального применения, воздействует на весь спектр α_1-адренорецепторов резистивных сосудов. Период полувыведения до 22 ч. Эффективная доза достигается через 2-3 ч. Назначается в дозе от 4 до 20 мг в день на 1-2 приема с начальной дозы 2-4 мг в сутки. При отсутствии гиповолемии препарат не вызывает гипотензии в межприступном периоде. Также эффективен для достижения α-блокады феноксибензамин - α-блокатор с меньшей селективностью.

В отличие от препаратов из группы α-адреноблокаторов с симптоматическим механизмом действия, применение α-метилпаратирозина основано на блокировании синтеза тирозинкиназы, регулирующей синтез катехоламинов. Назначается в начальной дозе 250 мг×4 раза в день с последующим возможным увеличением дозы до 4 г сутки. Из побочных эффектов необходимо отметить различный спектр психастенических проявлений, в связи с чем использование препарата в качестве основного средства предоперационной подготовки ограничено. α-Метилпаратирозин считается средством выбора при лечении метастазов фео-хромоцитомы.

В сочетании с применением гипотензивных средств одним из основных этапов предоперационной подготовки является достижение β-блокирующего эффекта при наличии тахикардии или нарушений ритма. При существующем изобилии препаратов этой группы предпочтение отдается кардиоселективным средствам. Назначение β-блокаторов возможно после достижения α-блокирующего эффекта. При несоблюдении этого условия не исключено парадоксальное ухудшение течения кризовой гипертензии, что связано с нивелированием β_2-дилатирующего эффекта эпинефрина (адреналина•).

Необходимо акцентировать внимание на типичных ошибках при проведении предоперационной подготовки. Одной из них является отмена или снижение дозы α-адреноблокаторов при постуральной гипотензии или тахикардии. Эти проявления связаны с исходным, патогенетически обусловленным дефицитом объема циркулирующей жидкости, а не прямым действием препаратов. В начале лечения необходимо соблюдение строгого постельного режима в течение 2-3 дней, после чего происходит компенсация гиповолемии. Купировать гипотонию путем введения жидкости без применения α-адреноблокаторов нецелесообразно. Дозу препарата необходимо ежедневно постепенно повышать до достижения вышеуказанных критериев эффективности лечения.

Наличие исходной гипотонии зачастую ошибочно считают противопоказанием к применению α-адреноблокаторов. Тем не менее наиболее тяжелой категорией больных являются пациенты со стойкой гипотонией или тенденцией к ней в меж-приступном периоде. У этих больных пероральные α-адреноблокаторы пролонгированного действия являются средством выбора, которое позволяет избежать состояния «неуправляемой гемодинамики» и катехоламинового шока.

Критериями подготовленности к оперативному вмешательству являются:
• уменьшение (исчезновение) гипертензивных приступов;

• купирование гиповолемического синдрома (клинически и по результатам предоперационного измерения центрального венозного давления);

• нивелирование тахикардии (целевая зона 60-70 уд. в минуту) нарушений ритма;

• коррекция метаболических расстройств.

Методом выбора в лечении феохромоцитомы является эндоскопическое удаление опухоли. В настоящий момент наиболее популярными доступами являются лапароскопический и ретроперитонеальный. Все большее распространение получают робот-ассистированные методики. Ключом к решению проблемы эндоскопических вмешательств при феохромоцитоме является адекватность предоперационной подготовки, правильный контроль за интраоперационной гемодинамикой, с одной стороны, и совершенствование эндоскопической техники - с другой.

Часть исследователей не рекомендует применение эндоскопической техники при феохромоцитоме/параганглиоме больших размеров в связи с появившимися сообщениями о местных рецидивах опухоли при интраоперационной деструкции капсулы опухоли.

Объем оперативного вмешательства. При наследственном характере фео-хромоцитомы органосохраняющая тактика позволяет сохранить корковую функцию, тем не менее альтернативой этому является местный рецидив опухоли. Повторное оперативное лечение в условиях рубцового процесса несет в себе большую вероятность осложнений, чем при первичных операциях.

Патогенетической причиной рецидива феохромоцитом является высокая фено-типическая пенетратность опухолей мозгового слоя надпочечников у больных с герминальными мутациями. Даже если количество резидуального мозгового вещества надпочечников минимально - существует высокая вероятность рецидива (около 25%).

ПРОГНОЗ

https://t.me/medicina_free

Среди основных причин периоперационной смертности являются осложнения гиперкатехоламинемии в условиях отсутствия или неадекватности предоперационной подготовки.

Серьезной проблемой является ложный рецидив феохромоцитомы, связанный не с метастатическим процессом, а с метахронным (часто вненадпочечниковым) ростом генетически детерминированных опухолей. С учетом того, что около 25-30% больных с феохромоцитомами имеют генетически обусловленную форму заболевания, то ситуация представляется крайне непростой. Если при синдроме МЭН-2 локализация опухолевого процесса ограничивается, как правило, мозговым слоем надпочечников, то при таких мутациях, как *SDH-B, SDH-D* и *VHL,* - локализация поражения может быть вненадпочечниковой и множественной. Зачастую такое распространенное поражение интерпретируется как метастатическое поражение, и пациенты ошибочно считаются инкурабельными.

В течение 5 лет после операции по поводу феохромоцитом выживают обычно более 95% больных, а частота рецидивов не достигает 10%.

Наиболее эффективным до последнего времени считалось лечение метастазов феохромоцитомы с помощью метайодбензилгуанидина-^{131}I. Количество наблюдений с регрессированием размеров опухоли и увеличением продолжительности жизни достигает в этих сообщениях до $^{2}/_{3}$ пролеченных больных.

В хромаффинных опухолях выявлена экспрессия соматостатиновых рецепторов - появилась уникальная возможность целевого назначения радионуклидов, связанных с аналогами соматостатина. При феохромоцитоме/параганглиоме экспрессия рецепторов отмечена в 80% наблюдений. Многообещающими являются сообщения о возможности применения при распространенных злокачественных формах феохромоцитомы радиотаргетной терапии с радиоизотопами ^{177}Lu-DOTA-octreotate и ^{90}Y-DOTA-octreotate (полный и частичный ответ достигается до 35% наблюдений, стабилизация опухолевого роста до 75%).

Симптомы катехоламиновой секреции могут быть купированы адренергически-ми блокаторами или α-метилпаратирозином. Очевидно, что эти средства не оказывают влияния на рост опухоли и метастазирование.

Стандартная химиотерапия дает неутешительные результаты. Большинство режимов использует препараты, используемые для лечения нейробластом. Ответ на химиотерапию приблизительно 50% и может длиться годами; однако химиотерапия не имеет лечебного действия, если полного удаления опухоли не выполнено. Радиотерапия прежде всего эффективна в лечении костных метастазов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agarwal G., Sadacharan D., Kapoor A., Batra A., Dabadghao P., Chand G., Mishra A., Agarwal A., Verma A.K., Mishra S.K. Cardiovascular dysfunction and catecholamine cardiomyopathy in pheochromocytoma patients and their reversal following surgical cure: results of a prospective case-control study // Surgery. - 2011 Dec. - Vol. 150 (6). -

P. 1202-1211.

2. Cawood T.J., Hunt P.J., O?Shea D., Cole D. and Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Literature review // European Journal of Endocrinology - 2009. - Vol. 161. - P. 513-527.

3. Chew S.L. Diagnosis: imaging of pheochromocytomas and paragangliomas // Nat.

Rev. Endocrinol. - 2010 Apr. - Vol. 6 (4). - P. 193-194.

4. de Wailly P., Oragano L., Radé F., Beaulieu A., Arnault V., Levillain P., Kraimps J.L. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria // Langenbecks Arch.

Surg. - 2012 Feb. - Vol. 397 (2). - P. 239-246.

5. Eisenhofer G., Lenders J.W., Siegert G., Bornstein S.R., Friberg P., Milosevic D., Mannelli M., Linehan W.M., Adams K., Timmers H.J., Pacak K. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status // Eur. J. Cancer. – 2012 Jul. - Vol. 48 (11). - P. 1739-1749.

6. Eisenhofer G., Tischler A.S., de Krijger R.R. Diagnostic tests and biomarkers for pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: from routine laboratory methods to disease stratification // Endocr. Pathol. - 2012 Mar. - Vol. 23 (1). - P. 4-14.

7. Eisenhofer G. Screening for pheochromocytomas and paragangliomas // Curr. Hypertens Rep. - 2012 Apr. - Vol. 14 (2). - P. 130-137.

8. Fonte J.S., Robles J.F., Chen C.C., Reynolds J., Whatley M., Ling A., Mercado-Asis L.B., Adams K.T., Martucci V., Fojo T., Pacak K. False-negative ^{123}I-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop metastatic disease // Endocr. Relat. Cancer. - 2012 Feb 13. - Vol. 19

(1). - P. 83-93.

9. Guller U. et al. Detecting pheochromocytoma: defining the most sensitive test // Ann.

Surg. - 2006. - Vol. 243. - P. 102-107.

10. Iacobone M., Schiavi F., Bottussi M., Taschin E., Bobisse S., Fassina A., Opocher G., Favia G. Is genetic screening indicated in apparently sporadic pheochromocytomas and paragangliomas? // Surgery. - 2011 Dec. - Vol. 150 (6). - P. 1194-1201.

11. Korevaar T.I., Grossman A.B. Pheochromocytomas and paragangliomas: assessment of malignant potential // Endocrine. - 2011 Dec. - Vol. 40 (3). - P. 354-365.

12. Lenders et al. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma // J. Clin.

Endocrinol. Metab. - June 2014. - Vol. 99 (6). - P. 1915-1942.

13. Welander J., Söderkvist P., Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas // Endocr. Relat. Cancer. - 2011 Dec 1. - Vol. 18

(6). - P. R253-276.

14. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э. Инциденталома надпочечников // Эндокринная хирургия. - 2009. - №1 [4]. - С. 19-24.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

15. Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Гончаров Н.П., Кац Л.Е., Кация Г.В., Колесникова Г.С., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. Повышение уровня метилированных производных катехоламинов - патогномоничный лабораторный признак феохромоцитомы // Проблемы эндокринологии. - 2007. - №1. - С. 33-36.

Глава 16. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

СИНДРОМ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

Мокрышева Н.Г.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром гиперкальциемии - повышение содержания свободного кальция в крови, сопровождающееся характерными клиническими проявлениями.

Как правило, клинические симптомы появляются, когда уровень кальция превышает 2,9-3 ммоль/л (11,5-12 мг%). Тяжелая гиперкальциемия, при которой уровень общего кальция превышает 3,7-4,5 ммоль/л (15-18 мг%), а концентрация свободного (ионизированного) кальция в крови достигает 2-2,5 ммоль/л (8-10 мг/дл), уже имеет угрожающий характер и требует неотложного вмешательства из-за опасности развития гиперкальциемического криза.

КОД ПО МКБ-10

E83.5.0 Гиперкальциемия.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По результатам скрининга кальция в трех регионах России, проведенного ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, частота гиперкальциемии составляет не менее 3% в популяции.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация гиперкальциемии отсутствует. Повышение уровня общего кальция на 0,25 ммоль/л выше верхней границы референсного интервала при мягкой форме ПГПТ является показанием к выбору хирургической тактики.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Источниками кальция служат продукты питания (молочные продукты, рыба, орехи, кунжут, зеленые овощи). В поддержании гомеостаза кальция основную роль играют костная система, ЖКТ и мочевыделительная система.

• Причиной 90% случаев гиперкальциемии является ПГПТ, который ассоциирован с усилением костной резорбции,

канальцевой реабсорбции кальция и синтеза кальцитриола в почках (см. главу «Первичный гиперпаратиреоз»).

• Второй по частоте причиной считается паранеопластический процесс. Гиперкальциемию отмечают как при множественных, так и при солидных опухолях (рак молочной железы, опухоли легких и почек), гемобластозах (миеломная болезнь, лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы), лейкемии. Реже она возникает при раке толстой кишки и предстательной железы. Гиперкальциемия развивается в результате метастатического поражения скелета, а также локальной активации процессов костной резорбции из-за выработки метастазами цитокинов типа фактора некроза опухоли и интерлейки-на-1 или гуморальных активаторов остеокластов, особенно ПТГ-подобного пептида. При лимфогранулематозе или неходжкинской лимфоме гиперкальциемия развивается непосредственно из-за опухолевой продукции этих факторов. Описаны эктопические новообразования, продуцирующие ПТГ вне ткани ОЩЖ (чаще это рак молочной железы).

• Также гиперкальциемия может наблюдаться при терапии онкологических заболеваний, приводящей к повышению активности костной резорбции, (выраженность зависит от дозы назначаемых ЛС). Гиперкальциемию обнаруживают более чем у 30% больных раком молочной железы и обширными костными метастазами, принимающих эстрогены или антиэстрогены, а также при введении изотретиноина.

Более редкие причины гиперкальциемии

• Иммобилизация.

• Болезнь Педжета.

• Гипертиреоз в 15-20% случаев сопровождается умеренной гиперкальциеми-ей из-за активизации костной резорбции. При достижении эутиреоидного состояния содержание кальция в крови нормализуется.

• Повышенное всасывание кальция - редкое состояние, которое при сочетании с гипокальциурией может приводить к гиперкальциемии, что отмечают при ХБП (до 50% случаев) и молочно-щелочном синдроме (2-12%). Кальций активно и пассивно всасывается в тонкой кишке. Активный транспорт, стимулируемый метаболитами витамина D, физиологически более важен.

• Гипервитаминоз D приводит к увеличению кишечного всасывания кальция и костной резорбции. Наблюдается при длительном приеме витамина D в дозе более чем 50 000 МЕ/сут, например при лечении некоторых дерматозов (препаратами кальципотриол, кальцитриол), гипопаратиреоза. Кальцитриол-индуцированная гиперкальциемия может иметь эндогенное происхождение, в частности при хронических гранулематозах (саркои-доз), злокачественной лимфоме, феохромоцитоме и акромегалии в составе МЭН-синдрома, а также на фоне идиопатической гиперпродукции кальци-триола, при которой показано назначение глюкокортикоидов.

• Длительный прием препаратов лития может приводить к легкому хроническому гиперпаратиреозу и умеренной гиперкальциемии, которые исчезают на фоне отмены ЛС. В случае сохранения гиперкальциемии необходимо исключить ПГПТ.

• Длительный прием тиазидных диуретиков и теофиллиновая интоксикация.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• ОНН и ХНН сопровождаются повышением костной резорбции, канальцевой реабсорбции кальция, гемоконцентрацией и в ряде случаев увеличением связывания кальция с белками крови, что вызывает гиперкальциемию, для купирования которой назначают глюкокортикоиды в течение нескольких дней.

• Острая почечная недостаточность на фоне острого некроза скелетных мышц в течение диуретической фазы сопровождается гиперкальциемией, обусловленной высвобождением кальция, ранее депонированного в поврежденной мышце, реакцией на гиперфосфатемию, умеренным вторичным гиперпара-тиреозом, повышением содержания кальцитриола в крови. Концентрация кальция нормализуется после трансплантации почки.

• Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия - редкое аутосомно-доминантное заболевание в результате мутации гена кальций-чувствительного рецептора, характеризующееся умеренной гиперкальциемией, гипокаль-циурией (из-за повышения реабсорбции кальция в канальцах почек), нормальным или умеренно повышенным содержанием магния и ПТГ в крови. Снижение чувствительности кальций-чувствительных рецепторов клеток ОЩЖ и почек требует более высокого содержания кальция в крови для поддержания нормальной концентрации ПТГ (для предотвращения ее повышения). У большей части пациентов с этим заболеванием отмечают симптомы гиперкальциемии, однако терапию не проводят. Паратиреоидэктомия не эффективна.

• Метафизарная хондродисплазия Янсена - редкая форма карликовости в результате мутации гена рецептора ПТГ и ПТГ-подобного пептида, связанная с бессимптомной, но выраженной гиперкальциемией и гипофосфатеми-ей. Клетки ОЩЖ не изменены, содержание ПТГ и ПТГ-подобного пептида в крови нормально или снижено.

• Врожденный дефицит лактазы сопровождается гиперкальциемией и каль-цинозом мозгового вещества почек у новорожденных из-за увеличения всасывания кальция в подвздошной кишке в присутствии негидролизованной лактозы. Гиперкальциемия быстро купируется после введения безлактозной диеты, но нефрокальциноз может сохраниться.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Гиперкальциемия оказывает воздействие на различные системы органов (табл. 16.1).

Таблица 16.1. Клинические проявления гиперкальциемии

Системы органов	**Симптомы гиперкальциемии**
Нервная система	Нарушение сознания (от небольшой депрессии, слабости и заторможенности до галлюцинаций, дезориентации и комы)
Мочевыделительная система	Нарушение концентрационной функции почек, полиурия до 3-5 л/сут, дегидратация, потеря натрия, калия, магния, фосфора, снижение СКФ, олигурия
Сердечно-сосудистая система	Увеличение АД, укорочение интервала *Q-T* и удлинение интервала *P-R* и комплекса *QRS*, атриовентрикулярная блокада, иногда асистолия
ЖКТ	Снижение аппетита, тошнота, рвота, запоры, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит

Выраженность симптомов варьирует в широких пределах, при этом зависимость степени тяжести проявлений от уровня кальция может не быть линейной.

При длительной гиперкальциемии повышен риск нефролитиаза, кальцифика-ции мягких тканей, паренхиматозных органов (нефрокальциноз, панкреокальку-лез), органов сердечно-сосудистой системы, легких и обызвествления кожи.

Поскольку основными причинами повышения концентрации кальция в крови являются ПГПТ и костные метастазы, при гиперкальциемии пациенты часто жалуются на боли в костях и суставах.

В результате прямого токсического действия повышенного содержания кальция на процессы канальцевой реабсорбции при гиперкальциемии происходит нарушение концентрационной функции почек. К общему обезвоживанию организма также приводит рвота и голодание вследствие потери аппетита. Выраженная дегидратация сопровождается снижением СКФ, поэтому полиури-ческая стадия сменяется олигурической, что еще более способствует увеличению гиперкальциемии.

В результате стимулирующего действия кальциемии на продукцию желудочного сока, кальцификации сосудов и нервных окончаний слизистой оболочки ЖКТ, повышения тонуса мышечной ткани развиваются диспептические явления, эрозивные дефекты слизистой оболочки ЖКТ (эзофагиты, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки), панкреатиты, колиты, нарушение тонуса кишечника.

Одновременно с этим появляются симптомы гиперкальциемического поражения нервной системы, выражающиеся на ранних этапах нарушением сознания от небольшой депрессии, слабости и заторможенности до галлюцинаций, дезориентации и комы.

Гиперкальциемия также влияет на функционирование сердечно-сосудистой системы. При умеренном повышении концентрации кальция в крови сократимость миокарда может возрастать, но при содержании этого иона в крови более 3,5 ммоль/л (14 мг/дл) сократимость миокарда, наоборот, снижается. При гипер-кальциемии может повышаться АД, а также усиливается токсичность сердечных гликозидов. Гипокалиемия, развивающаяся из-за нарушения концентрационной функции почек, способствует потенциированию проаритмогенного эффекта повышенного содержания кальция в крови. Тяжелая гиперкальциемия может быть непосредственной причиной атриовентрикулярной блокады и других нарушений проведения, вплоть до остановки сердца и внезапной смерти. Однако клинически значимые состояния, связанные с этими нарушениями функционирования миокарда при электролитных нарушениях, при гиперкальциемическом кризе возникают сравнительно редко.

Уровень кальция плазмы при раке ОЩЖ составляет более 3,5 ммоль/л (>14 мг/дл), в отличие от ПГПТ доброкачественной этиологии, при котором уровень кальция редко превышает 2,8 ммоль/л (11,5 мг/дл). Именно у пациентов с раком ОЩЖ наиболее повышен риск развития гиперкальциемического криза.

Гиперкальциемический криз - осложнение тяжелого ПГПТ, возникающее на фоне резкого повышения содержания кальция в крови, при инфекционных заболеваниях, переломах, длительной иммобилизации, беременности, приеме антацидов. При этом зависимость степени проявлений от содержания кальция может не быть линейной.

Криз характеризуется внезапным развитием лихорадки, судорог, тошноты, боли в мышцах и суставах, острой боли в животе, неукротимой рвоты, спутанности сознания, ступора, комы (в 40% случаев). В 57-60% случаев криз заканчивается летально. Основной причиной смерти бывают угнетение деятельности ЦНС и кома.

https://t.me/medicina_free

Псевдогиперкальциемия - повышение концентрации общего кальция в крови из-за гиперальбуминемии в результате выраженной дегидратации либо при мие-ломной болезни.

Содержание свободного кальция в этих ситуациях бывает нормальным.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностические мероприятия представлены в схеме 16.1 и в главе «Первичный гиперпаратиреоз».

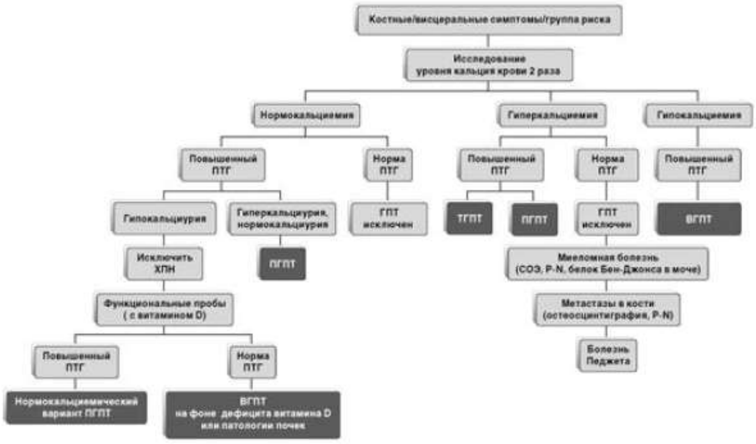


Схема 16.1. Дифференциальная диагностика гиперпаратиреоза

Анамнез

При сборе анамнеза прежде всего следует исключить ПГПТ, наличие онкологического заболевания, далее - все остальные возможные причины гиперкальциемии.

Физикальное обследование

При осмотре следует обращать внимание на наличие костных деформаций, характерных для ПГПТ, участков кальцификации мягких тканей. Однако в большинстве случаев у пациента не наблюдается внешних признаков.

На фоне гиперкальциемического криза пациент предъявляет жалобы на чувство дрожи в теле, внезапное развитие лихорадки, судорог, тошноты, боли в мышцах и суставах, острой боли в животе, неукротимой рвоты. Могут иметь место нервозность, раздражительность, при неоказании своевременной помощи - спутанность сознания, ступор, кома.

Лабораторные исследования

Для подтверждения наличия гиперкальциемии необходимо двукратное определение концентрации общего кальция крови (не обязательно натощак). Ложноположительные результаты наблюдаются редко. В крови 40-50% кальция находится в связанном с белком состоянии. Исследование ионизированного кальция плазмы крови считается более информативным, однако измерение его уровня в капиллярной крови является малодоступным и дорогостоящим, в большинстве случаев можно рассматривать общий уровень. Неионизированный кальций циркулирует в виде солей цитрата, бикарбоната и фосфата, связанных с альбумином. В результате в условиях дефицита альбумина (астеники, пациенты с ХПН и т.п.) происходит смещение равновесия в сторону ионизированного кальция, и поэтому концентрация общего кальция (при альбумине ≥40 г/л) может неточно отражать функциональную гиперкальциемию. Для исключения такого искажения нужно проводить коррекцию общего уровня кальция на содержание альбумина по формуле:

Са корр. = Са общий + 0,2 ммоль × (40 - альбумин),

где Са корр - кальций, скорректированный на уровень альбумина в г/л.

Для исключения ПГПТ как причины гиперкальциемии необходимо исследование уровня ПТГ 2 раза (см. «Первичный гиперпаратиреоз»).

К признакам паранеопластической гиперкальциемии относят повышение в крови уровня ПТГ-подобных пептидов, низкое содержание фосфата, ПТГ1-84 и 25 (ОН) D3, увеличение концентрации нефрогенного цАМФ и нормальную либо повышенную экскрецию кальция с мочой.

При гиперкальциемии, обусловленной миеломной болезнью, выявляют белок Бенс-Джонса в моче, повышение СОЭ и нормофосфатемию.

Лабораторные исследования, которые необходимы для диагностики причины гиперкальциемии, перечислены в схеме 16.1.

Инструментальные исследования

ЭКГ: типичными признаками гиперкальциемии на ЭКГ служат укорочение интервала *Q-T* и удлинение интервалов *P-R* и QRS.

Инструментальное обследование при подозрении на ПГПТ изложено в соответствующей главе.

Поиск скрытого злокачественного новообразования требует проведения дообследования:

• рентгенографии органов грудной клетки;

• иммуноэлектрофореза белков сыворотки крови/мочи;

• маммографии;

• КТ органов брюшной/грудной полостей.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение гиперкальциемии заключается прежде всего в устранении причин, приводящих к формированию синдрома (отмена диуретиков, препаратов витамина D и т.п.).

При ПГПТ и третичном гиперпаратиреозе проводится лечение основного заболевания (см. «Синдром гиперпаратиреоза» и «Первичный гиперпаратиреоз»).

Ограничение потребления продуктов, богатых кальцием, не должно быть абсолютным, чтобы предотвратить компенсаторное вторичное повышение уровня ПТГ. Дегидратация - одно из основных патофизиологических проявлений гипер-кальциемии, что требует восполнения объема жидкости. При умеренной гиперкаль-циемии эффективно увеличение потребления жидкости до 2-3 л в сутки.

В настоящее время кальцимиметик цинакалцет (мимпара•) является единственным препаратом с выраженным гипокальциемическим эффектом. Он рекомендован для применения при ПТГ-зависимой гиперкальциемии (ПГПТ, третичный гиперпаратиреоз, рак ОЩЖ). Начальная доза препарата составляет 30 мг 1-2 раза в сутки, под контролем уровня кальциемии 1 раз в неделю.

Титрация дозы проводится раз в 2-4 нед: 30 мг 2 раза в сутки; 60 мг 2 раза в сутки; 90 мг 2 раза в сутки и 90 мг 3 или 4 раза в сутки по мере необходимости для снижения концентрации кальция в сыворотке крови до верхнего предела нормального диапазона или ниже. Максимальная доза, применявшаяся в ходе клинических исследований, составляла 90 мг при кратности приема 4 раза в сутки. При достижении целевой концентрации и переходе на поддерживающую дозу концентрации кальция в сыворотке крови должны оцениваться каждые 2-3 мес. По завершению периода титрования до максимальной дозы следует проводить периодический мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови.

Описаны несколько случаев применения цинакалцета у беременных с гипер-кальциемией на фоне ПГПТ, но клинические данные о применении цинакалцета при беременности отсутствуют. Доклинические исследования на животных показали, что цинакалцет проникает через плацентарный барьер, но не было выявлено прямого отрицательного воздействия на ход беременности, родов или постна-тальное развитие. Эмбриотоксического, тератогенного действия также не было выявлено. При беременности препарат следует применять только в случаях преобладания потенциальной пользы над потенциальным риском для плода.

В качестве антирезорбтивных препаратов для уменьшения гиперкальциемии применяются бисфосфонаты, ЗГТ и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов.

В случае умеренной гиперкальциемии при мягкой форме ПГПТ применяются пероральные формы бисфосфонатов: препараты алендроновой кислоты в дозе 70 мг 1 раз в неделю либо ибандроновой кислоты 150 мг 1 раз в месяц (см «Первичный гиперпаратиреоз»). Также при гиперкальциемии различного генеза возможно регулярное применение инфузионных бисфосфонатов.

Золедроновая кислота (акласта• 5 мг 1 раз в 10-12 мес, зомета 4 мг каждые 3-4 нед) однократно в/в капельно - 15 мин.

Памидроновая кислота (аредиа• 15-90 мг) однократно, в/в, медленно, в виде инфузии (при метастазах в кости и множественной миеломе - 90 мг путем однократной инфузии каждые 3-4 нед, при гиперкальциемии, вызванной опухолями, суммарная доза - 30-90 мг, путем однократной или множественных инфузий, при костной болезни Педжета - 30 мг еженедельно или 60 мг через неделю, до достижения суммарной дозы - 180-210 мг).

Ибандроновая кислота (бонвива•, ибандроновая кислота сандоз• и т.п.) в дозе 2-6 мг в 500 мл физ. р-ра в/в капельно или 3 мг в/в капельно 1 раз в 3 мес.

Показанием к применению глюкокортикоидов (цитостатический эффект) служат гемобластозы (миеломная болезнь, костные метастазы рака молочной железы). Преднизолон назначают в суточной дозе 40-100 мг в течение не более 10 сут.

Кальцитриол-индуцированная гиперкальциемия бывает кратковременной из-за короткого периода полураспада, поэтому следует только отменить препарат и увеличить прием жидкости или внутривенно назначить 0,9% раствор хлорида натрия. Иногда при более длительной кальцитриол-индуцированной гиперкаль-циемии необходимо назначение глюкокортикоидов и бисфосфонатов.

При гипофосфатемии применяют фосфаты внутрь в дозе 1000-1500 мг/сут в пересчете на фосфор, в несколько приемов. Максимальная доза составляет 3000 мг/сут, а при внутривенном введении (в течение 4-6 ч) - 1000 мг/сут. Фосфаты противопоказаны при гиперфосфатемии и при концентрации общего кальция в крови более 3 ммоль/л, поэтому их не используют для купирования гиперкальциемического криза.

Неотложные мероприятия по диагностике и лечению

При подозрении на гиперкальциемический криз необходимо срочно определить содержание свободного и/или общего кальция в крови.

Тяжелая гиперкальциемия - опасное для жизни состояние, которое необходимо начать лечить незамедлительно. Симптоматическое лечение тяжелой гиперкальциемии заключается в отмене ЛС, способствующих повышению концентрации кальция, в проведении адекватной регидратации наряду с назначением форсированного диуреза.

• При отсутствии тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточности введение 0,9% раствора хлорида натрия начинают со скорости 300-500 мл/ч и проводят до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза (не менее 200-300 мл/ч), что способствует нормализации экскреции кальция с мочой в объеме до 2,5-7,5 ммоль/сут и снижению кальциемии в среднем на 0,6 ммоль/л. При отсутствии адекватного диуреза в течение нескольких часов после начала инфузионной терапии показан срочный гемодиализ с бескальциевым диализирующим раствором.

• На фоне продолжающейся инфузионной терапии для увеличения экскреции кальция с помощью фуросемида проводят форсированный диурез (до 6 л/сут) под контролем содержания магния и калия в крови. В связи с риском развития отека легких целесообразно проводить мониторинг центрального венозного давления. Регидратационная терапия в сочетании с форсированным диурезом показана практически во всех случаях тяжелой гиперкальциемии, однако необходимо помнить об усилении камнеобразования в почках на фоне повышенной экскреции кальция. При почечной или сердечной недостаточности из-

https://t.me/medicina_free

за невозможности активной инфузионной терапии показан срочный гемодиализ или перитонеальный диализ. Использование диализирующего раствора без кальция или с низким содержанием этого электролита позволяет за 24-48 ч вывести из организма до 5-12,5 ммоль (200-500 мг) кальция и снизить его концентрацию в крови на 0,7-3,0 ммоль/л (3-12 мг/дл) под контролем содержания фосфора в крови.

Преимуществами инфузионной терапии являются быстрое начало действия, исчисляемое часами, и патофизиологическая обоснованность, поскольку регидрата-ция показана во всех случаях.

Параллельно с симптоматической терапией показано введение бисфосфонатов. Они эффективны при гиперкальциемии любого генеза. При паранеопластической гиперкальциемии назначают памидроновую кислоту (аредию• 60-90 мг) в/в, медленно, ибандроновую кислоту (бонвиву• 3 мг), золедроновую кислоту по 4-8 мг (акласту• 5 мг, замету 4 мг).

Альтернативным препаратом служит кальцитонин в дозе 4-8 Ед/кг массы тела (200-500 Ед) в сутки внутримышечно, внутривенно или подкожно каждые 6-12 ч (в настоящее время препарат применяется редко).

При тяжелой паранеопластической гиперкальциемии, резистентности к бис-фосфонатам можно использовать митомицин (противоопухолевый препарат, подавляющий синтез РНК, в том числе в остеокластах) в дозе 25 мкг/кг массы тела (10% обычной химиотерапевтической дозы), которую вводят в течение 4 ч ежедневно, на протяжении 3-4 сут.

В настоящее время цинакалцет (мимпара•) рассматривается как основной гипо-кальциемический препарат, но опыта лечения гиперкальциемического криза нет и длительный период до начала гипокальциемического действия (1-2 сут) ограничивает его экстренное применение.

Гиперкальциемический криз при первичном гиперпаратиреозе является показанием для экстренной операции - удаления образования ОЩЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. - М.: Практика, 2002.

2. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2011. - С. 253.

3. Carroll M., Schade D.A. Practical Approach to Hypercalcemia // Am. Fam. Physician. - 2003. - P. 23-26.

4. Fuleihan G. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism // web-портал UpToDate.

5. Ventricular fibrillation in hypercalcemic crisis due to primary hyperparathyroidism // Neth. J. Med. - 2004. - Vol. 62. - P. 94-96.

6. Kushner D. Calcium and the Kidney // Am. J. Clin. Nutr. - 2006. - Vol. 4, N 5. - P. 561-579.

7. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials // J. Clin. Oncol. - 2001. - Vol. 19. - P. 558-567.

8. Pecherstorfer M., Brenner K., Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia // Treat. Endocrinol. - 2003. - Vol. 2. - P. 273-292.

9. Parathyroid crisis in a 20 year old-an unusual cause of hypercalcaemic crisis // Postgrad.

Med. J. - 2001. - Vol. 77. - P. 468-470.

10. Ziegler R. Hypercalcemic Crisis // J. Am. Soc. Nephrol. - 2001. - Vol. 12. - P. 3-9.

11. Dowthwaite S.A., Young J.E., Pasternak J.D., Yoo J. Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism // J. Clin. Densitom. - 2013. - Vol. 16 (1). - P. 48-53.

12. Khan A. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism // J. Clin. Densitom. - 2013. - Vol. 16 (1). - P. 60-63.

СИНДРОМ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром гипокальциемии - клинико-лабораторный синдром, развивающийся из-за уменьшения концентрации кальция в сыворотке крови ниже минимально допустимого значения.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

В организме взрослого человека с массой тела 70 кг содержится примерно 1,2 кг кальция, более 99% которого депонировано в кристаллах гидро-ксиаппатита костной ткани, а остальная часть - во внеклеточной жидкости и внутриклеточно. Около 50% кальция в сосудистом русле находится в иони-

зированном виде, а другая часть связана с белками (альбумин в 90%) или анионами (фосфат, карбонат, цитрат и т.д.). Ионизированный кальций является биологически активным. В норме pH плазмы 7,4 и каждый грамм альбумина связывает 0,8 мг/дл кальция. Более кислая среда приводит к диссоциации кальция из связи с альбумином, в то время как щелочная среда увеличивает связь кальция с альбумином, уменьшая таким образом пул биологически активного ионизированного кальция, что может сопровождаться клинической картиной гипокальциемии.

Концентрация внеклеточного кальция жестко регулируется в узких физиологических пределах, основные регулирующие гормоны - ПТГ, D-гормон, а также фактор роста фибробластов 23, который в большей степени регулирует метаболизм фосфора. ОЩЖ секретируют ПТГ в зависимости от концентрации ионизированного кальция в плазме. Секреция ПТГ увеличивается при низкой концентрации ионов кальция. Заболевания, связанные с развитием гипокаль-циемии, могут происходить при первичном повреждении ОЩЖ в результате их недоразвития, при нарушении действия ПТГ на органы-мишени, например, при дефекте рецептора ПТГ или рецептора ПТГ-родственного пептида, а также нечувствительности к ПТГ. Ряд заболеваний может наследоваться, и молекулярно-генетические исследования идентифицировали многие генетические аномалии (табл. 16.2, 16.3).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Таблица 16.2. Этиология гипокальциемии

Гипопаратиреоз (гипокальциемия и низкий уровень ПТГ)	**Вторичный гиперпаратиреоз (гипокальциемия и высокий уровень ПТГ)**
1. Повреждение ОЩЖ Хирургическое вмешательство Аутоиммунное поражение (изолированное; АПС тип 1) Радиоактивное облучение шеи Поражение ОЩЖ вследствие метастазов или системных заболеваний 2. Снижение функции ОЩЖ Неонатальная гипокальциемия из-за гиперкальциемии матери Мутации кальций-чувствительных рецепторов (семейная гипокальцие-мическая гиперкальциурия) Снижение уровня магния Дефекты гена *ПТГ* (изолированный гипопаратиреоз мутации в *ПТГ, GCMB, CaSR)* 3. Агенезия ОЩЖ Синдром Ди-Джорджа (спорадическая мутация в хромосоме 22q11 - развитие ОЩЖ и тимуса) - глухота, гипопаратиреоз, дисплазия почек Синдромы Кеней-Кафей и Санъяд-Сакати: гипопаратиреоз, низкорос-лость и отсроченное развитие Дефекты в митохондральных ДНК (MELAS-синдром, MTPDS, Кернс Сарве)	1. Резистентность к ПТГ, псевдогипопаратиреоз ***Псевдогипопаратиреоз тип 1а*** Наследование по материнской линии мутации *GNAS,* сочетается с резистентностью к другим гормонам (ТТГ, ФСГ, ЛГ, гормону роста) Наследственная остеодистрофия Олбрайт (низкорос-лость, круглое лицо, ожирение, умственная отсталость в 50% случаев) ***Псевдогипопаратиреоз тип b*** (резистентность только к ПТГ, иногда остеодистрофия) ***Псевдогипопаратиреоз тип 1с*** (вариант типа 1а с резистентностью к другим гормонам, Gs-α-активность) Летальная хондродисплазия (мутация в ПТГ/ПТГч рецепторе) ***Псевдопсевдогипопаратиреоз*** (наследственная по отцовской линии *GNAS* мутация. Наследственная остедистрофия Олбрайт с нормальными лабораторными показателями) 2. Дефицит витамина D 3. Гиперфосфатемия (почечная недостаточность, массивное разрушение опухоли, острый рабдомиолиз) 4. Острый панкреатит 5. Синдром «голодных костей» 6. Токсический шок 7. Острые тяжелые заболевания 8. Бисфосфонаты, деносумаб, если нет достаточного потребления витамина D и кальция или у пациентов с ХПН 9. Другие препараты (кетоконазол, галия нитрат[#], про-тивосудорожные средства, циспла[#])

Таблица 16.3. Наследственные синдромы и известные мутации, связанные с генетической патологией околощитовидных желез

Заболевание	**Тип наследования**	**Ген, продукт экспрессии**	**Локус хромосомы**
Изолированный гипопаратиреоз	Аутосомно-доминантный Аутосомно-рецессивный Х-связанный, рецессивный	ПТГ *GCMB SOX3*	11p15 11p15,6p23-24 Xq26-27
Гипокальциемическая гипер-кальциурия	Аутосомно-доминантный	*CaSR*	3q21.1
Гипопаратиреоз, ассоциированный с синдромами:			
Ди Джорджи	Аутосомно-рецессивный	*TDX1*	22q11.12/10p
HDR		*GATA3*	10p13-14
Кеней-Кафей и Санъяд-Сакати		*TBCE*	1q-43-44
Нефропатия, глухота	Аутосомно-доминантный	?	?
Неврогенная глухота без ренальной дисплазии			
Псевдогипопаратиреоз (тип Ia)	Аутосомно-доминантный	*GNAS1,* экзоны 1-13 делеции	20q13.3
Псевдогипопаратиреоз (тип Ib)			

ЭТИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Гипокальциемия, которая развивается вследствие первичного поражения ОЩЖ, сопровождается снижением уровня ПТГ - гипопаратиреозом. В других случаях гипокальциемия может наблюдаться при нормальном или повышенном ПТГ, т.е. развивается на фоне вторичного гиперпаратиреоза или псевдогипопаратиреоза. Основные причины гипокальциемии, обусловленные гипопаратиреозом различной этиологии и вторичным гиперпаратиреозом и псевдогипопаратиреозом, суммированы в табл. 16.2.

Известные мутации и генетические синдромы, связанные с патологией ОЩЖ, сведены в табл. 16.3.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Бессимптомное течение - при содержании общего кальция в сыворотке крови 2,0-2,2 ммоль/л. Референсное значение показателя - 2,25-2,75 ммоль/л, в ряде лабораторий - 2,15-2,6 ммоль/л.

Наличие симптомов - при более низких значениях общего кальция в сыворотке крови.

• Судорожные сокращения мышц различных групп: ларингоспазм, бронхо-спазм; фибриллярные подергивания, тонические судороги.

• Вегетативные нарушения: жар, озноб, головокружение, боли в области сердца, сердцебиение.

• ЖКТ: дисфагия, рвота, поносы или запоры.

• Трофические нарушения: катаракта, дефекты эмали зубов, ломкость ногтей, нарушение роста волос, раннее поседение.

• Изменения психики: неврозы, снижение памяти, бессонница, депрессия, повышенная нервно-мышечная возбудимость.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ Анамнез

• Обратить внимание на наличие заболеваний, перечисленных в табл. 16.3.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• Наличие судорог, случаев внезапной потери сознания, жалоб на снижение памяти, на боли в области большеберцовых костей и костей предплечья, ключиц, грудины.

• Наличие катаракты.

• ХПН, патология ЖКТ с нарушениями всасывания.

• Особое внимание следует уделить возможности развития постоперационного гипопаратиреоза (операции по удалению щитовидной и/или ОЩЖ), аутоиммунные заболевания, онкологические и системные заболевания в анамнезе.

Лабораторные исследования

• Для подтверждения гипокальциемии необходимо определение содержания: ◊ общего кальция в сыворотке крови (2 раза);

◊ ионизированного кальция в плазме (особенно при атипичных симптомах гипокальциемии, у пациентов с гипоальбуминурией, ацидозом или алкалозом).

• Если недоступно прямое измерение содержания ионизированного кальция, определяют содержание альбумина в крови и рассчитывают содержание общего кальция в зависимости от его уровня. Концентрация общего кальция снижается на 0,2 ммоль/л при падении концентрации альбумина на 10 г/л. Так, если у пациента содержание альбумина ниже нормы на 20 г/л, то измеренный общий кальций будет ниже на 0,4 ммоль/л. При содержании общего кальция 2,0 ммоль/л скорректированная на альбумин истинная концентрация кальция составит 2,4 ммоль/л, что укладывается в нормальные значения.

• При отсутствии серьезно почечной недостаточности, острого панкреатита, билиарного цирроза, синдромов клеточного лизиса наиболее вероятная причина гипокальциемии - нарушение секреции ПТГ и/или нечувствительность органов-мишеней, а также недостаток или патология метаболизма витамина D.

• Для уточнения причин гипокальциемии (тесты выполняются выборочно, в зависимости от анамнеза пациента, данных осмотра):

◊ биохимический анализ крови: определение концентрации креатинина, билирубина, фосфора, активности амилазы, АСТ, АЛТ, концентрации магния в сыворотке;

◊ определение концентрации ПТГ;

◊ исследование содержания витамина D и в некоторых случаях кальцитрио-ла [1,25 $(OH)_2D_3$].

• Определение содержания магния в сыворотке крови.

◊ Концентрация магния должна быть определена у каждого пациента с гипокальциемией, причина которой не ясна. Гипомагниемия может вызывать гипокальциемию, индуцируя устойчивость к ПТГ или его дефицит. Снижение уровня магния чаще наблюдается у пациентов с мальаб-сорбцией или алкоголизмом, а также канальциевыми нарушениями.

◊ У пациентов с концентрацией магния в сыворотке более 0,4 ммоль/л и у лиц без гиперфосфатемии, вызванной ХПН или распадом тканей, должны быть обязательно измерены уровни сывороточного ПТГ, витамина D и в некоторых случаях его метаболитов [1,25(OH)D3].

• Гипофосфатемия.

◊ Указывает либо на избыточную секрецию ПТГ, которая связана с вторичным гиперпаратиреозом на фоне гипокальциемии (как правило, дефицит потребления витамина D или нарушения его метаболизма), либо на низкое потребление фосфата с пищей. Для разграничения этих причин можно использовать оценку фракционной экскреции фосфата: у пациен-

тов с гипофосфатемией (за счет низкого потребления фосфата) теоретически весь фильтруемый фосфат реабсорбируется и фракционная экскреция будет менее 5%. Фракционная экскреция фосфата более 5% может указывать на фосфатурию и вторичный гиперпаратиреоз. ◊ Гиперфосфатемия и гипокальциемия при отсутствии ХПН и признаков тканевого распада указывают на гипопаратиреоз или псевдогипопаратиреоз.

• Измерение концентрации ПТГ в крови.

◊ Дает существенную информацию у пациентов с гипокальциемией, но должно быть корректно интрепретировано (при условии многократного измерения кальция). Гипокальциемия - наиболее сильный стимул для секреции ПТГ, поэтому (при сниженной или даже нормальной концентрации ПТГ) она может быть доказательством гипопаратиреоза.

◊ Существуют варианты изменения концентрации ПТГ в зависимости от причины гипокальциемии:

- концентрация может быть высокой, нормальной или пониженной

при гипомагниемии; - снижение концентрации у большинства пациентов с гипопаратиреозом; - увеличение концентрации при псевдогипопаратиреозе или патологии

метаболизма витамина D. ◊ Нормальная концентрация ПТГ часто определяется у пациентов с аутосомно-доминантной гипокальциемией и при редкой патологии, характеризующейся мутацией гена кальций-чувствительного рецептора (семейной гипокальциурической гиперкальциемии).

• Исследование уровня витамина D.

• Дефицит витамина D вызывает уменьшение кишечной абсорбции кальция, что приводит к развитию гипокальциемии, а низкая концентрация кальция стимулирует секрецию ПТГ. С другой стороны, уменьшается ингибирую-щее действие кальцитриола на ПТГ. Дефицит витамина D также уменьшает кишечную абсорбцию фосфата. Таким образом, у пациентов с дефицитом витамина D наблюдается мягкая или умеренная гипокальциемия и может быть гипофосфатемия.

• Различные варианты концентрации кальцидиола и кальцитриола в зависимости от причины гипокальциемии.

https://t.me/medicina_free

◊ Низкий уровень витамина D у пациентов с гипокальциемией и гипофос-фатемией указывает, что потребление витамина D или его абсорбция и выработка в коже снижены; другие причины: противосудорожная терапия (фенитоин), наследственные болезни или нефротический синдром (теряется с мочой витамин-D-связывающий белок).

◊ Комбинация нормального или повышенного уровня кальцидиола со сниженной концентрацией кальцитриола указывает на ХПН или витамин-D-резистентный рахит типа 1 (дефицит почечной 1а-гидроксилазы).

◊ Уровень кальцитриола низкий у пациентов с гипопаратиреозом.

◊ Наследственный витамин D3-резистентный рахит типа 2 связан с дефектом в рецепторе витамина D и может быть заподозрен, если уровень каль-цитриола в крови высокий.

Инструментальные исследования

Для подтверждения гипокальциемии не требуются.

Для проведения диффереціальной диагностики заболеваний, связанных с гипо-кальциемией, используют рентгенографию костей (подозрение на рахит или остеомаляцию), костную денситометрию (установление остеопении и мониторинг лечения), КТ головного мозга (исключение обызвествления базальных ядер).

Показания к консультациям специалистов

Могут быть привлечены врач-генетик, гастроэнтеролог, невролог, нефролог, окулист (для исключения катаракты), ортопед.

Лечение, в том числе неотложные мероприятия

Неотложные мероприятия требуются при остро развившейся и выраженной гипокальциемии, когда уровень общего кальция ниже 1,9 ммоль/л (7,6 мг%).

Проявления выраженной гипокальциемии - острые симптомы нервно-мышечной возбудимости: парестезии, судороги, эпилептиформные приступы, остановка дыхания, ларингоспазм, бронхоспазм.

Наряду с низкой концентрацией общего кальция в сыворотке крови определяется низкий уровень ионизированного кальция (менее 0,9 ммоль/л), иногда возможна гипомагниемия (чаще наблюдается при алкоголизме, выраженной мальабсорбции и в ранний послеоперационный период после паратироидэкто-мии).

Лечение острой гипокальциемии зависит от ее выраженности, тяжести симптомов повышенной нервно-мышечной возбудимости и ответа на лечение.

• Внутривенное медленное (в течение 5 мин) введение 30-50 мл 10% раствора кальция глюконата. В менее экстренных состояниях глюконат кальция вводят внутривенно капельно в 50 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы•) или 0,9% раствора хлорида натрия. Вливание можно повторить при отсутствии положительной динамики в состоянии пациента или сохранении низкого уровня кальция в течение 30 мин.

• При сохраняющейся гипокальциемии внутривенно капельно вводят 100 мл 10% раствора кальция глюконата в 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Начинают инфузию со скоростью 50 мл/ч, затем титруют для поддержания уровня кальция в крови в нормальных пределах. В среднем вводят за 4-6 ч 15 мг/кг массы тела элементарного кальция, увеличивая уровень кальция в крови на 0,5-0,75 ммоль/л. Если гипокальциемия сохраняется, начинают давать внутрь витамин D. В острой ситуации предпочтительны активные метаболиты или их аналоги, так как они обладают более быстрым действием. Доза альфакальцидола или кальцитриола составляет 0,5-3 мкг/сут.

• У части пациентов с гипокальциемией может снизиться уровень магния в крови. Его надо скорректировать до того, как нормализуется уровень кальция. При гипомагниемии вводят внутривенно струйно за 10-20 мин 2,0 г сульфата магния, потом - капельно 1,0 г в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида за 1 ч. Восполнение дефицита магния продолжают до достижения его уровня в крови более 0,4 ммоль/л. Если гипокальциемия была связана с потерей магния, то восстановление уровня кальция происходит в промежутке от нескольких минут до часа после нормализации уровня магния в крови.

Для профилактики гипокальциемии в зависимости от этиологии состояния рекомендуется следующее.

• Модификация образа жизни:

◊ достаточное потребление солей кальция с пищей (1000-1500 мг/сут); ◊ уменьшение использование кремов, защищающих кожу от воздействия

ультрафиолетовых лучей; ◊ пребывание на солнце (не менее 10-30 мин/сут).

• Медикаментозное лечение. Пациенты с гипопаратиреозом нуждаются в длительной терапии солями кальция и препаратами витамина D. Потребление солей кальция с пищей и добавками должно быть эквивалентно 1500- 2000 мг элементарного кальция. Лечение заболеваний, связанных с дефици-

том или нарушениями метаболизма витамина D, требует применения адекватных форм витамина, доз препаратов и длительного лечения. ◊ Препараты витамина D, суточные дозы:

- альфакальцидол - 0,5-3,0 мкг;

- кальцитриол - 0,5-2,0 мкг;

- колекальциферол (витамин D_3) - 10 000-50 000 МЕ (0,25-1,25 мг).

◊ В случае первичной патологии ОЩЖ и резистентности к проводимому лечению препаратами витамина D и кальция возможно применение истинной заместительной терапии ПТГ. Рекомбинантный ПТГ 1-84 зарегистрирован для лечения гипопаратиреоза в США для пациентов с недостаточной компенсацией гипокальциемии и общего состояния при применении препаратов витамина D и кальция. В России рекомбинантный ПТГ 1-84 пока не зарегистрирован, доступен только фрагмент молекулы - ПТГ 1-34, который применяют для лечения остеопороза.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ У пациентов с болезнями почек и значительным снижением СКФ назначаются активные метаболиты витамина D (кальцитриол, альфакальцидол), поскольку у таких пациентов нарушено превращение кальцидиола [25 (OH) 2D3] в кальцитриол [1,25 (OH) 2D3].

◊ У пациентов с тяжелой патологией печени применяют кальцитриол.

◊ Лечение пациентов с витамин D_3-резистентными рахитами проводят каль-цитриолом или альфакальцидолом в дозах, превышающих стандартные в 2-3 раза.

◊ Лечение гипокальциемии, вызванной дефицитом магния, требует применения магния сульфата в сочетании с витамином D и солями кальция. Симптомы дефицита магния могут перекрывать и потенциировать признаки гипокальциемии.

- Лечение симптоматической гипомагниемии необходимо начинать с внутривенного введения магния сульфата.

- Хронический дефицит магния или его бессимптомные формы восполняют назначением солей магния внутрь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брикман А. Нарушения обмена кальция и фосфора у взрослых // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. - М.: Практика, 1999. - С. 413-466.

2. De Beur S.M.J. Hypocalcemia. Clinical Guidance from ACP, approved for release 2002-12-20. http://pier.acponline.org.

3. Thakker R.V. Genetics of endocrine and metabolic disorders: parathyroid // Rev. Endocr. Metab. Dis. - 2004. - N 5. - P. 37-57.

4. Thakker R.V. Hypocalcemia: pathogenesis, Differential Diagnosis and management // Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism / Ed. M. J. Favus. - 6th ed. - ASBMR, 2006. - P. 213-215.

5. McCormick B. B., Davis J., Burns K.D. Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient // Am. J. Kidney Dis. - Oct 2012. - Vol. 60 (4). - P. 626-628.

6. Al-Azem H., Khan A.A. Hypoparathyroidism // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol.

Metab. - 2012. - Vol. 26. - P. 517-522.

7. Rejnmark L., Underbjerg L., Sikjaer T. Therapy of Hypoparathyroidism by Replacement with Parathyroid Hormone // Scientifica, 2014. - Article ID 765629. - 8 p. http://dx.doi.

org/10.1155/2014/765629.

8. Sikjaer T., Rejnmark L., Rolighed L., Heickendorff L., Mosekilde L.; Hypoparathyroid Study Group. The effect of adding PTH (1-84) to conventional treatment of hypoparathy-roidism: a randomized, placebo-controlled study // J. Bone Miner. Res. - 2011 Oct. - Vol.

26 (10). - P. 2358-2370. doi: 10.1002/jbmr. 470.

СИНДРОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Мокрышева Н.Г.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром гиперпаратиреоза - клинический синдром, развивающийся на фоне избыточной продукции ПТГ, характеризующийся полиорганными нарушениями различной степени выраженности. Гиперпродукция ПТГ может быть как результатом первичного поражения ОЩЖ, так и вторичной их стимуляции при нарушениях фосфорно-кальциевого обмена различного генеза.

КОД ПО МКБ-10

• E21 Гиперпаратиреоз и другие нарушения паращитовидной [околощитовидной] железы.

◊ E21.0 Первичный гиперпаратиреоз.

◊ E21.1 Вторичный гиперпаратиреоз, не классифицированный в других рубриках.

◊ E21.2 Другие формы гиперпаратиреоза. ◊ E21.3 Гиперпаратиреоз неуточненный.

• N25.0 Почечная остеодистрофия.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гиперпаратиреоз занимает третье место по частоте встречаемости среди заболеваний эндокринной системы, после СД и патологии щитовидной железы. ПГПТ наблюдается у 1% популяции и в 2% случаев среди лиц старше 50 лет. Вторичное повышение ПТГ на фоне дефицита витамина D или недостатка кальция в питании составляет от 1,9 до 70% в зависимости от расы, широты проживания, пищевого и социального поведения и т.п. Среди пациентов на диализе частота вторичного гиперпаратиреоза достигает 30-60% в зависимости от качества диализа и медицинского сопровождения.

ПРОФИЛАКТИКА

В связи с широкой распространенностью гиперпаратиреоза исследование каль-циемии как основного диагностического и дифференциально-диагностического маркера целесообразно ввести в рутинный биохимический анализ крови. Пилотные исследования кальциемии в России показали, что гиперкальциемия наблюдается не менее чем у 3% населения (3-8% в зависимости от возраста и пола), а гипокаль-циемия в среднем выявляется в 11% случаев (в 5-31% случаев).

Исследование уровня ПТГ необходимо проводить:

• при выявлении гиперкальциемии, гипокальциемии, гиперкальциурии, гипо-кальциурии;

• при выявлении гиперфосфатемии или гипофосфатемии;

• при выявлении дефицита или недостаточности витамина D (25OHD в сыворотке крови менее 30 нг/мл);

• при любых метаболических нарушениях костной системы;

https://t.me/medicina_free

• при длительных болях в костях;

• при малоэффективном лечении остеопороза;

• при частых малотравматичных переломах;

• при рецидивирующей мочекаменной болезни;

• при ХБП различной степени выраженности;

• всем пациентам на ЗПТ;

• при частом рецидивировании язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;

• при инсипидарном синдроме;

• при длительных психоневрологических расстройствах;

• при необоснованных аритмиях, гипертрофии миокарда левого желудочка без АГ;

• при выявлении кальцификации паренхиматозных органов, мягких тканей.

КЛАССИФИКАЦИЯ

С точки зрения патогенеза различают:

• ПГПТ;

• вторичный гиперпаратиреоз;

• третичный гиперпаратиреоз;

• псевдогиперпаратиреоз (не рассматривается).

ПГПТ - повышение продукции ПТГ в результате развития первичного объемного образования одной или нескольких ОЩЖ.

Основным звеном патогенеза служит дефект кальций-чувствительных рецепторов опухолевых и гиперплазированных клеток ОЩЖ, что приводит к снижению или полному отсутствию чувствительности к уровню кальция крови (см. «Первичный гиперпаратиреоз»).

Вторичный гиперпаратиреоз - компенсаторное повышение продукции ПТГ в ответ на гипокальциемию различного генеза.

Возникает:

• при ХБП и других почечных заболеваниях - в результате уменьшения массы действующих нефронов, снижения синтеза кальцитриола, экскреции фосфора почками и снижения чувствительности почек к фосфатурическому действию FGF-23;

• при заболеваниях ЖКТ (синдром мальабсорбции, заболевания печени) - в результате гиповитаминоза витамина D и снижения всасывания кальция;

• при алиментарном дефиците витамина D;

• при нарушении метаболизма витамина D различной этиологии (в том числе остеомаляция).

Снижение содержания кальция приводит к уменьшению количества и чувствительности кальций-чувствительных рецепторов клеток ОЩЖ. Дефицит кальцитриола приводит к уменьшению рецепторов к нему (что снижает супрессивное действие на продукцию ПТГ) и дополнительному уменьшению всасывания кальция. Ответное повышение продукции ПТГ приводит к активизации процессов костной резорбции, а при длительной стимуляции - к гиперплазии ОЩЖ.

Лечение консервативное.

Третичный гиперпаратиреоз - развитие автономной гиперпродукции ПТГ с формированием аденомы на фоне длительной гиперплазии ОЩЖ при вторичном гиперпаратиреозе.

Лечение консервативное (кальцимиметики), при отсутствии эффекта - хирургическое.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

Клиническая картина складывается из множества специфических и неспецифических симптомов, возникающих в результате прямого повреждающего действия ПТГ (посредством активации широко распространенного специфического рецептора к ПТГ), а также выраженного влияния нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

Поражение опорно-двигательного аппарата. Гиперпаратиреоидная остео-дистрофия характеризуется широким спектром поражения костей в зависимости от выраженности повышения уровня ПТГ: от диффузного остеопороза с умерен-ным повышением активности резорбтивных процессов при мягкой форме заболевания до тяжелой фиброзно-кистозной остеодистрофии с преимущественным поражением костей, богатых кортикальной тканью, за счет усиления субперио-стальной резорбции.

Клинически характеризуется выраженным болевым синдромом, повышением риска малотравматичных переломов, развитием костных деформаций.

Вторичная миопатия (мышечная слабость, судороги) и артропатия (артралгии, гиперурикемия, подагра, псевдоподагра, формирование «утиной походки») за счет поражения нервно-мышечного аппарата и суставов (в том числе за счет кистозной деформации головок трубчатых костей).

На фоне ХБП выраженность вторичного гиперпаратиреоза коррелирует с длительностью почечной недостаточности, а тяжесть костных нарушений - с длительностью ЗПТ и выраженностью гиперпаратиреоза. *Фиброзный остеит* развивается на фоне выраженного гиперпаратиреоза (выше целевых значений) и характеризуется резким повышением активности остеокластов (с повышением резорбции как органического матрикса, так и минеральных веществ) и остеобластов (с повышением образования и

https://t.me/medicina_free

отложения широких пластов плохо минерализованного остеоида). Заболевание длительное время протекает бессимптомно. С его прогрессированием могут появляться боли в костях, кожный зуд, миопатия, диффузная кальцифика-ция, кальцифилаксия. За счет фиброза костного мозга усугубляется анемия, обусловленная нарушением синтеза эритропоэтина при ХПН. Для стадии вторичного гиперпаратиреоза, протекающей с проявлениями фиброзного остеита, характерны высокий уровень ПТГ (более 500 нг/мл), высокая активность ЩФ, гиперфосфа-темия. *Остеомаляция* характеризуется прежде всего нарушениями минерализации, процессы ремоделирования костной ткани резко замедлены. Максимальной выраженности вторичный гиперпаратиреоз достигает у больных, длительно находящихся на гемодиализе, в то время как первые признаки остеомаляции проявляются уже на начальных стадиях ХПН. Ранее во время гемодиализа дополнительное неблагоприятное влияние на скелет оказывала аккумуляция в организме алюминия в результате повышенного его поступления с содержащими алюминий гелями, некоторыми растворами и неочищенной от алюминия водопроводной водой, используемой для гемодиализа. В настоящее время алюминиевый генез остеомаляции встречают редко. Для клинической картины характерны интенсивные оссалгии, частые патологические переломы в сочетании с поражением ЦНС. Изменения в костном мозге могут доходить до угнетения кроветворения. *Адинамическая остеодистрофия* характеризуется неадекватно низким уровнем костного метаболизма, отсутствием накопления неминерализованного остеоида, повышенным риском переломов и развивается при недостаточном уровне ПТГ (в большинстве случаев в результате ятрогенного подавления гиперпродукции ПТГ, на фоне СД). Для предотвращения адинамической остеодистрофии и других костных нарушений на фоне ХБП необходимо соблюдать рекомендации по поддержанию целевых значений уровня ПТГ в зависимости от СКФ CKD-MBD (табл. 16.4).

Таблица 16.4. Целевые значения уровня паратиреоидного гормона на фоне хронической болезни почек в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (KDIGO CKD-MBD Work Group, 2009)

Стадия ХБП	СКФ	Целевой уровень ПТГ
ХБП 1-2	Более 60 мл/мин/1,73 $м^2$	35-70 пг/мл (3,85-7,7 пмоль/л)
ХБП 3	30-59 мл/мин/1,73 $м^2$	70-110 пг/мл (7,7-12,1 пмоль/л)
ХБП 4	15-29 мл/мин/1,73 $м^2$	70-130 пг/мл (7,7-14,4 пмоль/л)
ХБП 5	Менее 15. Диализ	130-300 пг/мл (14,4-30,0 пмоль/л)

Поражение почек - рецидивирующий нефролитиаз, нефрокальциноз, прогрессивное снижение фильтрационной функции почек, вплоть до терминальной стадии ХПН, нарушение концентрационной функции почек (с развитием инсипи-дарного синдрома).

Поражение органов ЖКТ - рецидивирующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреокалькулез, хронический панкреатит (с развитием в тяжелых случаях анорексии, тошноты, рвоты, запоров).

Поражение сердечно-сосудистой системы с нарушением ритма и проводимости, развитием гипертрофии миокарда левого желудочка без явных признаков АГ, развитие АГ, кальцификация сосудов и клапанов сердца (в основном при вторичном гиперпаратиреозе на фоне ХБП).

Кальцифилаксия. На фоне тяжелого вторичного гиперпаратиреоза (третичного гиперпаратиреоза) у пациентов на диализе (при неконтролируемых гиперфос-фатемии, гиперкальциемии, гипермагниемии) при ХБП развивается отложение солей кальция в различных тканях. Кальцификация ускоряется по мере убывания массы действующих нефронов и распространена среди пациентов с ХБП значительно шире, чем в общей популяции.

Кальциноз сердечно-сосудистой системы (артериосклероз и атеросклероз с отложением оксиапатита) является наиболее опасным осложнением вторичного гиперпаратиреоза на фоне ХБП и приводит к значительному повышению летальности. Значения ПТГ выше 600 пг/мл ассоциированы с резким повышением сердечно-сосудистой смертности.

Висцеральная кальцификация - кальцификация мягких тканей с отложением аморфного фосфата кальция, приводящая к прогрессирующим ишемическим язвам мягких тканей конечностей, ягодиц, бедер, сопровождающихся выраженным болевым синдромом, синдромом Рейно. Кальцификация околосуставных тканей и сухожилий приводит к повышению риска их разрыва.

Поражение нервной системы - указанная выше миопатия, астения, диспепти-ческие расстройства, в тяжелых случаях до развития анорексии и резкого снижения веса; депрессия, снижение памяти, немотивированная нервозность, вплоть до тяжелых изменений психики и возможного развития комы на фоне гиперкальциемиче-ского криза. На фоне терминальной стадии ХБП энцефалопатия варьирует от бессимптомных изменений на электроэнцефалограмме до диализной деменции.

Во время сбора жалоб и анамнеза следует обратить внимание на наличие случаев гиперпаратиреоза или нейроэндокринных образований у родственников. При положительном результате требуется исследование уровня ПТГ и кальция крови и дополнительное генетическое исследование с целью исключения семейной формы гиперпаратиреоза и др. (см. «Первичный гиперпаратиреоз»).

Физикальное обследование

При физикальном осмотре у пациентов с гиперпаратиреозом нередко можно отметить мышечную слабость, деформацию костей, формирование «утиной походки». Следует обратить внимание на наличие костных разрастаний в области костей лицевой части черепа, крупных суставов, трубчатых костей. У пациентов с ХБП отмечается вялость, бледность (с серым оттенком) кожных покровов. При значительной выраженности гиперили гипокальциемии отмечают характерные признаки этих состояний (см. «Синдром гиперкальциемии», «Синдром гипокальциемии»).

Лабораторные исследования

Диагностика гиперпаратиреоза строится на выявлении стойкого повышения уровня ПТГ и определения уровня кальция сыворотки крови (для определения патогенетических звеньев и дальнейшей тактики ведения) (схема 16.1).

Повышение содержания ПТГ - прямое доказательство повышения его продукции, но следует помнить, что более 80% гормона в крови - неактивный С-терминальный фрагмент, а активность имеет интактный $ПТГ_{1-84}$, который составляет до 15% массы всей молекулы ПТГ. При определении ПТГ могут обнаруживаться различные фрагменты молекулы. Исследование уровня ПТГ в крови пациентов сопряжено с рядом трудностей вследствие малой стойкости молекулы и с учетом многообразия его метаболитов, обладающих различной биологической активностью. В настоящее время существуют наборы второго и третьего поколения для определения уровня ПТГ. Наборы **второго поколения** (IRMA и ICMA) измеряют интактную молекулу $ПТГ_{1-84}$, но также улавливают

https://t.me/medicina_free

крупные гормонально-неактивные С-терминальные фрагменты ($ПТГ_{4-84}$, $ПТГ_{7-84}$, $ПТГ_{10-84}$ и $ПТГ_{15-84}$) и могут завышать концентрацию биологически активного гормона в сыворотке. Эти фрагменты составляют до 20% иммунореактивного ПТГ в сыворотке у лиц с сохранной функцией почек и до 50% у лиц с почечной недостаточностью, поскольку данные фрагменты выводятся почками и аккумулируются у пациентов с почечной недостаточностью. Наборы **третьего поколения** появились в 1999 г. Они специфичны для $ПТГ_{1-84}$, поскольку улавливающее антитело распознает фрагмент $ПТГ_{39-84}$, а проявляющее антитело - небольшой N-терминальный участок $ПТГ_{1-4}$, и обладают большей диагностической чувствительностью. Недостатком данных наборов является то, что они также распознают молекулу $ПТГ_{1-84}$, претерпевшую посттрансляционные изменения и являющуюся гормонально-неактивной, однако вклад этой молекулы в результат уровня ПТГ, измеренного с помощью наборов третьего поколения, составляет менее 10% у здоровых лиц и до 15% у лиц с почечной недостаточностью. Более того, N-ПТГ может в избытке продуцироваться при карциноме ОЩЖ и тяжелом гиперпаратиреозе. Проведены 4 исследования по сравнению чувствительности наборов второго и третьего поколения диагностики ПТГ, показавшие отсутствие достоверного различия в их чувствительности (91,3% vs. 89,1% соответственно).

Для поддержания процесса ремоделирования кости на нормальном уровне у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, содержание ПТГ в крови должно быть в 2-3 раза выше, чем у здоровых (см. табл. 16.4). Но при повышении более 500 пг/мл необходимо проводить оценку состояния костей (рентгенография, остеоденситометрия) и топическую диагностику.

Для диагностики причины гиперпаратиреоза прежде всего необходимо исследование кальциемии, причем исследование ионизированного кальция плазмы крови считается более информативным, однако измерение уровня ионизированного кальция в капиллярной крови является малодоступным и дорогостоящим, в большинстве случаев можно рассматривать общий уровень. Неионизированный кальций циркулирует в виде солей цитрата, бикарбоната и фосфата, связанных с альбумином. В результате в условиях дефицита альбумина (астеники, пациенты с ХПН и т.п.) происходит смещение равновесия в сторону ионизированного кальция, и поэтому концентрация общего кальция (при альбумине ≥40 г/л) может неточно отражать функциональную гиперкальциемию. Для исключения такого искажения нужно проводить коррекцию общего уровня кальция на содержание альбумина по формуле:

Са корр. = Са общий + 0,2 ммоль × (40 - альбумин),

где Са корр. - кальций, скорректированный на уровень альбумина в г/л.

Исследование уровня фосфатов крови также имеет кардинальное значение, так как гипофосфатемия является признаком ПГПТ, а гиперфосфатемия - показателем прогрессирования ХБП и предиктором повышения риска летальности от сердечно-сосудистой патологии. При этом, по результатам последних исследо-

ваний, даже в пределах нормального диапазона более высокие концентрации фосфатов связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов как с ХБП 3-5-й стадий, так и у больных с нормальной функцией почек и без исходной сердечно-сосудистой патологии. В большинстве крупных обсервационных исследований возрастание рисков начиналось при уровне фосфора, превышающем 1,6-1,8 ммоль/л.

Диагностика ПГПТ более подробно освещена в соответствующей главе.

Пациенты с вторичным гиперпаратиреозом на фоне ХПН нуждаются в постоянном контроле функции почек. Как уже было сказано выше, с учетом патогенетических механизмов, для ХБП характерна гиперфосфатемия и гипокальциемия, которые необходимо ликвидировать, доведя до целевых значений (KDIGO CKD-MBD Work Group, 2009). Оценка адекватности состояния фосфорно-кальциевого обмена и риска осложнений при вторичном гиперпаратиреозе на фоне ХБП проводится по кальций-фосфорному произведению (Са×Р), которое в норме не должно превышать 4,5 при измерении в ммоль/л.

Показатели костного метаболизма: уровень С-терминального телопептида коллагена 1-го типа, остеокальцина, ЩФ, ее костный изофермент (наиболее информативный маркер), экскреция оксипролина - всегда повышены при терминальной стадии ХПН в 1,5-2,0 раз, что характеризует повышение активности костного ремоделирования.

Для вторичного гиперпаратиреоза на фоне патологии ЖКТ характерна нормо/гипокальциемия, гипокальциурия, нормофосфатемия или гипофосфатемия.

Необходимо помнить, что наиболее распространенной причиной вторичного гиперпаратиреоза является дефицит витамина D. Исследование уровня 25OHD в сыворотке крови показано всем пациентам со вторичным гиперпаратиреозом и, согласно последнему консенсусу по ведению пациентов с асимптомным ПГПТ (2014 г.), всем пациентам с ПГПТ. Пациентам, у которых уровень 25OHD менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), необходимо назначать препараты нативного витамина D.

Для диагностического поиска и дальнейшего контроля статуса пациента на фоне проводимого лечения необходима оценка СКФ.

Инструментальные исследования Топическая диагностика

Визуализация ОЩЖ необходима только при постановке диагноза ПГПТ или подозрении на третичный гиперпаратиреоз. При наличии вторичного гипер-паратиреоза, требующего только консервативного лечения, топическая диагностика не обязательна.

Визуализацию ОЩЖ проводят с помощью УЗИ и сцинтиграфического исследования. В сложных случаях применяются КТ с контрастированием и МРТ.

УЗИ области ОЩЖ информативно в 50-99% случаев в зависимости от квалификации специалиста и размера образования ОЩЖ. В большинстве случаев при вторичном гиперпаратиреозе данных за увеличение ОЩЖ не выявляют, но при длительном сохранении стимуляции гиперпродукции ПТГ можно наблюдать увеличение одной или нескольких желез. Третичный гиперпаратиреоз характеризуется выявлением аденомы на фоне нескольких гиперплазированых ОЩЖ (см. главу «Ультразвуковое исследование околощитовидных желез»).

Степень активности увеличенных ОЩЖ хорошо демонстрирует сцинтиграфия с таллием-технецием, селен-метионином, октреотидом или технетрилом (см. «Сцинтиграфия околощитовидных желез»).

Диагностика состояния опорно-двигательного аппарата

Грубые костные нарушения выявляют с помощью рентгенографии кистей и других трубчатых костей, костей таза, позвоночника (при необходимости). Для коли-

https://t.me/medicina_free

чественной оценки МПК проводится рентгеновская денситометрия позвоночника, проксимального отдела бедра и лучевой кости (см. «Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия»).

«Золотым стандартом» точной диагностики почечных остеодистрофий служит костная биопсия с морфометрией, тетрациклиновым тестом и окраской на алюминий, но высокая инвазивность и малодоступность не позволяют рекомендовать ее для клинического применения.

Оценка состояния висцеральных органов

При выявлении гиперпаратиреоза обязательными шагами диагностического поиска должны быть исследование состояния и функции почек (УЗИ, клинический анализ мочи, оценка СКФ) с целью выяснения степени их поражения и степени ХПН (при наличии).

По результатам эзофагогастродуоденоскопии и УЗИ органов брюшной полости можно судить о состоянии органов ЖКТ, что необходимо при предоперационной подготовке пациентов с ПГПТ и третичным гиперпаратиреозом.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы

Учитывая, что летальность пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне диализа от сердечно-сосудистых событий составляет 50%, одним из основных компонентов диагностики является оценка степени кальцификации сосудов. Диагноз вторичного гиперпаратиреоза при ХБП обязательно включает оценку эктопической кальцификации, в том числе кальцификации артерий, клапанного аппарата сердца, миокарда, а также мягких тканей. С использованием «золотого стандарта» определения кальцификации коронарных артерий электронно-лучевой КТ и МСКТ тяжесть кальцификации оценивалась по шкале Агатсона, по которой учитывается плотность и площадь отложения кальция, а кальциевый счет определяется как произведение плотности на площадь при помощи специального программного обеспечения. Но с учетом малой доступности и высокой себестоимости этой методики ее широкое применение ограничено и могут использоваться более простые методы визуализации. Простая оценка кальциноза артерий заключается в оценке индекса кальцификации с использованием либо рентгенологической (передне-боковой обзорный снимок брюшной полости и таза и кистей), либо ультразвуковой (с исследованием участков общей сонной артерии, брюшной аорты, подвздошно-бедренного сегмента и артерии ноги) или эхокардиографической (для диагностики кальциноза клапанов сердца и миокарда) методики *(Kidney Disease Improving Global Outcomes)*. Степень кальциноза есть сумма наличия (1) и отсутствия (О) кальциноза сосудов в каждой изучаемой области. Тазовая область (1+1+1+1) =4 и кисти (1+1+1+1) =4. Общая степень кальциноза 8 баллов. Выявление кальцификации сосудов является основой для планирования тактики ведения пациента, выбора фосфат-связывающего препарата, качества раствора в диализате и степени контроля показателей фосфорно-кальциевого обмена.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Необходимо проводить дифференциальную диагностику гиперпаратиреоза со злокачественными новообразованиями, остеолитическими метастазами злокачественных опухолей, псевдогиперпаратиреозом при эктопической секреции ПТГ опухолью, гематологическими злокачественными процессами (миеломная болезнь, лимфома, лейкоз, лимфогранулематоз), болезнью Педжета, остеомаляцией.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИЯМ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Консультации эндокринолога, гастроэнтеролога, нефролога. При наличии судорожного синдрома показана консультация невролога, психиатра. При подозрении

на наличие гиперпаратиреоза в рамках генетической патологии показана консультация генетика.

ЛЕЧЕНИЕ Цели лечения

Цель лечения гиперпаратиреоза - нормализация уровня ПТГ и показателей фосфорно-кальциевого обмена, ликвидация симптомов гиперпаратиреоза, предотвращение прогрессирования костно-висцеральных нарушений.

Показанием к госпитализации в стационар является необходимость проведения хирургического лечения (паратиреоидэктомии), которое считается единственным средством достижения стойкой ремиссии ПГПТ и третичного гиперпаратирео-за. Все остальные диагностические и лечебные мероприятия могут проводиться в амбулаторном режиме.

Подробности лечения ПГПТ и неотложные мероприятия по диагностике и лечению гиперкальциемического криза смотрите в соответствующих разделах.

Вторичный гиперпаратиреоз требует проведения консервативных мероприятий для устранения причины гиперпродукции ПТГ.

Вторичный гиперпаратиреоз на фоне алиментарной недостаточности или дефицита витамина D и кальция компенсируется приемом препаратов нативной формы витамина D (колекальциферол):

• 7 000 МЕ (14 капель) внутрь в день в течение 8 нед;

• 50 000 МЕ внутрь в неделю (в 1-2 приема) в течение 8 нед;

• 150-200 000 МЕ (1 флакон) внутрь 1 раз в мес.

Контроль уровня ПТГ и кальция сыворотки крови и мочи через 1 мес.

Прием препаратов витамина D должен сопровождаться потреблением достаточного количества кальция (1000-1500 мг/сут) с продуктами питания (молочные продукты, бобовые, рыба, сардины, орехи, кунжут, зеленые овощи и т.п.) либо в виде медикаментозных средств. Оценка достаточной обеспеченности проводится 1 раз в 2-4 нед по уровню кальция в сыворотке крови и моче.

Для лечения гиперпаратиреоза, развившегося в результате нарушения метаболизма витамина D (при тяжелой гипокальциемии, нарушенном всасывании, остеомаляции, ХБП, как и при ХПН у детей, проведении противосудорожной терапии у больных с ХБП, при проксимальной миопатии), применяют активные метаболиты витамина D:

https://t.me/medicina_free

• альфакальцидол внутрь 1-3 мкг 2 раза в сутки длительно, или кальцитриол внутрь 1-1,5 мкг 2 раза в сутки длительно, или колекальциферол 200 000 МЕ (5 мг) 1 раз в 2 нед длительно.

Терапия проводится либо в постоянном, либо в интермитирующем режиме под контролем содержания кальция, фосфора сыворотки крови и динамики СКФ 1 раз в 2 нед при подборе дозы.

При лечении вторичного и третичного гиперпаратиреоза при ХБП усилия направлены на поддержание кальций-фосфорного соотношения крови на уровне не более 4,5 и ПТГ в пределах целевых значений. Согласно последним клиническим рекомендациям (KDIGO CKD-MBD Work Group, 2009), ориентировочными для уровня ПТГ на преддиализных стадиях ХБП являются целевые значения, изложенные в табл. 16.4.

При сохранении более высокого уровня ПТГ и прогрессировании гиперпарати-реоза после коррекции модифицируемых факторов у преддиализных пациентов следует начинать терапию кальцитриолом (остеотриол•, рокальтрол•, силкис•) или активаторами рецепторов витамина D (парикальцитол).

Оптимальным уровнем ПТГ при ХБП 5D-стадии является 130-300 пг/мл, или 14,4-33,0 пмоль/л. На фоне диализа допустимо поддерживать уровень ПТГ

в диапазоне от двух до девяти верхних значений нормы (130-600 пг/мл, или 14,4- 66,0 пмоль/л). Следует помнить о необходимости поддерживать целевой уровень ПТГ пациентов на диализе для предотвращения развития низкообменной и высокообменной патологии костной ткани. Каждое существенное увеличение или уменьшение уровня ПТГ должно являться поводом для коррекции терапии.

При тяжелом вторичном гиперпаратиреозе (ПТГ более 600 нг/мл) более эффективно внутривенное введение активных метаболитов. Дозы подбирают индивидуально и контроль биохимического анализа крови проводят 1 раз в месяц, ПТГ - 1 раз в 6 мес. Применяют:

• альфакальцидол внутрь 1-4 мкг/нед длительно (ежедневно, через день или 1 раз в неделю), или кальцитриол внутривенно 2-4 мкг 2 раза в неделю 2-4 мес. Далее внутрь 0,75-4 мкг/нед ежедневно, через день или 1 раз в неделю.

Парикальцитол (земплар•) - синтетический аналог биологически активного витамина D (кальцитриола). Парикальцитол оказывает биологическое действие путем взаимодействия с рецепторами витамина D, что приводит к селективной активации ответа, опосредуемого этим витамином. Рекомендуемая начальная доза парикальцитола составляет 0,04-0,1 мкг/кг (2,8-7 мкг). Ее вводят в виде болюса от 1 раза в неделю (5 мкг), не чаще, чем через день во время диализа.

Одной из важных задач лечения вторичного гиперпаратиреоза служит профилактика и лечение гиперфосфатемии. Диетотерапия с ограничением потребления фосфорсодержащих продуктов (молочные продукты, бобовые, соевые и другие белковые продукты, овощные смеси, яйца, печень, лососевые рыбы, сардины, тунец, кукурузный хлеб, ячмень, вафли, хлеб с отрубями, шоколад, орехи, кофе, пиво, кола) - действенный инструмент снижения гиперфосфатемии.

В качестве фосфат-биндеров используются кальцийсодержащие и бескальциевые препараты.

Используют возможность связывания фосфора приемом кальция карбоната в больших дозах: внутрь во время или после еды, запивая стаканом воды, от 500 до 2500 мг 2-3 раза в сутки. Возможно применение комбинированных препаратов кальция и колекальциферола внутрь. Например: 1250 мг кальция карбоната + 400 МЕ колекальциферола 2 раза в сутки длительно, постепенно увеличивая дозу до 4000- 6000 мг/сут каждые 2-4 нед под контролем кальция и фосфора сыворотки крови.

Для связывания фосфора на уровне пищеварительного тракта возможно применение некальциевого препарата севеламера (полимера аллиламина гидрохлорида), не всасывающегося в ЖКТ и не вызывающего гиперкальциемии. Кроме того, севеламер (ренагель•) снижает уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП. С осторожностью следует применять севеламер при воспалительных заболеваниях кишечника, нарушениях моторики ЖКТ (в том числе запор), при хирургических операциях на ЖКТ (в анамнезе).

При выраженной гиперфосфатемии и неэффективности других средств возможно кратковременное (не более 1 мес) применение антацидов.

Кальцимиметики - аллостерические модуляторы кальций-чувствительного рецептора (CaSR), повышают чувствительность CaSR к внеклеточному кальцию. В России зарегистрирован оригинальный препарат цинакалцет (мимпара•), Amgen, США. Цинакальцет^р способствует нормализации уровня ПТГ и кальция как при вторичном (на фоне ХПН), так и при первичном гиперпаратиреозе (см. «Первичный гиперпаратиреоз»).

При этом применение цинакальцета^р у пациентов с вторичным гиперпарати-реозом на додиализной стадии может повышать риск гипокальциемии и гипер-фосфатемии, что делает его целесообразность сомнительной.

Применяют цинакальцет^р 30-180 мг ежедневно длительно.

Рекомендуемая начальная доза цинакальцета^р 30 мг 1 раз/сут.

Титрование дозы следует проводить каждые 2-4 нед до максимальной дозы 180 мг 1 раз/сут. Исследование уровня ПТГ следует проводить через 1-4 нед после начала терапии или коррекции дозы. При приеме поддерживающей дозы мониторинг концентрации ПТГ должен проводиться раз в 1-3 мес. Во время титрования дозы необходимо часто проводить мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови, в том числе через 1 нед после начала терапии или коррекции дозы. Если концентрация кальция в сыворотке крови снижается ниже нормального диапазона, необходимо корректировать сопутствующую терапию препаратами активных метаболитов витамина D и кальция.

На фоне применения кальцимиметиков могут наблюдаться следующие побочные эффекты: тошнота, рвота, анорексия, головокружение, миалгии, гипокальцие-мия, реакции гиперчувствительности.

Таким образом, согласно последним клиническим рекомендациям (KDIGO CKD-MBD Work Group, 2009), при ведении пациентов с гиперпаратиреозом на фоне ХБП требуется соблюдать следующие правила: терапия проводится препаратами кальцитриола и активаторов витамина D, кальцимиметиками или их комбинацией с ориентиром на показатели CaxP и активность костного метаболизма. Терапия гиперпаратиреоза не должна нарушать равновесие фосфорно-кальцивого обмена и выбор фосфат-

https://t.me/medicina_free

биндеров (кальцийсодержащих и бескальциевых) должен определяться конкретной ситуацией. При гиперкальциемии следует уменьшать дозу препаратов витамина D и активаторов его рецептора, а при гипокальциемии - дозу кальцимиметиков. При снижении уровня ПТГ ниже 150 пг/мл следует уменьшать дозу кальцитриола, активаторов рецептора витамина D и /или кальцимиметиков.

Хирургическое лечение

Показано при первичном гиперпаратиреозе и развитии третичного гиперпарати-реоза на фоне перитонеального диализа или гемодиализа, при неконтролируемом прогрессировании признаков вторичного гиперпаратиреоза (выраженные костные нарушения, постоянный кожный зуд, кальцифилаксия, стойкое, несмотря на все консервативные мероприятия, прогрессивное увеличение произведения кальция на фосфор выше 4,5 ммоль/л, проявление кальцификации мягких тканей).

Хирургическое удаление образования ОЩЖ показано при первичном гипер-паратиреозе, всем лицам моложе 50 лет, при тяжелой гиперкальциемии, а также при наличии висцеральных или тяжелых костных нарушений (см. «Первичный гиперпаратиреоз»).

При вторичном гиперпаратиреозе выявление образований ОЩЖ не служит показанием к паратиреоидэктомии.

Подробнее о хирургическом лечении гиперпаратиреоза смотрите в «Хирургическое лечение гиперпаратиреоза».

В большинстве случаев ПГПТ прогноз благоприятный. При вторичном гиперпа-ратиреозе хирургическое лечение с позиций патогенеза нецелесообразно и в случае его проведения вероятность рецидивов при субтотальном удалении ОЩЖ велика (15-45%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 121-125.

2. Causes of secondary hyperparathyroidism in a healthy population: the Tromsø study. Saleh F., Jorde R., Sundsfjord J., Haug E., Figenschau Y.J. // Bone Miner. Metab. - 2006. -

Vol. 24 (1). - P. 58-64.

3. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established

osteoporosis; O. Sahota, M.K. Mundey, P. San, I.M. Godber, N. Lawson, D.J. Bone. -

2004. - Vol. 35. - P. 312-319.

4. Goodman W.G., Bilezikian J.P. et al., eds. Principles of Bone Biology. 3rd ed. - San

Diego, CA: Academic Press, 2008. - P. 1478-1510.

5. Moe S.M. et al. 2006 // Kidney Int. - 2006. - Vol. 69. - P. 1945-1953.

6. Uhlig K., Berns J.S., Kestenbaum B. et al. KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // Am.J. Kidney Dis. - 2010. - Vol. 55. - N 5. - P. 773-799.

7. Blacher J. et al. Hypertension. - 2001. - Vol. 38. - P. 938-942.

8. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. 2010 г. / Ред. Земченков А.Ю., Андрусев А.М. // Нефрология и диализ. - 2011. - Т. 13, №1/

9. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дис?. д-ра мед. наук. - М., 2011. - С. 253.

10. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral metabolism. - 8th ed. / editor-in-chief, Rosen C.J.; senior associate editors, Bouillon R., Compston J.E., Rosen V.; associate editors, Bauer D.C. et al. - Wiley-Blackwell, 2013.

11. Eastell R., Brandi M.L., Costa A.G., D'Amour, Shoback D.M., Thakker R.V. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 99. - P. 3570-3579 (Epub. ahead of print).

12. Giusti F., Cavalli L., Cavalli T., Brandi M.L. Hereditary Hyperparathyroidism Syndromes // J. Clin. Densitom. - 2013. - Vol. 16 (1). - P. 69-74.

13. Fillée C., Keller T., Mourad M., Brinkmann T., Ketelslegers J.M. Impact of vitamin D-related serum PTH reference values on the diagnosis of mild primary hyperparathyroidism, using bivariate calcium/ PTH reference regions // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2012. -

Vol. 76. - P. 785-789.

14. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Eastell R., Silverberg S., Udelsman R., Marcocci C., Potts Jr J.T. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 99. - P. 3561-3569 (Epub. ahead of print).

15. Silverberg S.J., Clarke B.L., Peacock M., Bandeira F., Boutroy S., Cusano N.E., Dempster D., Lewiecki E.M., Jian-Min L., Minisola S., Rejnmark L., Silva B.C., Walker M.D., Bilezikian J.P. Current Issues in the Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop // J. Clin.

Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 99. - P. 3580-3594 (Epub. ahead of print).

16. Udelsman R., Akerstrom G., Biagini C., Duh Q.-Y., Miccoli P., Niederle B., Tonelli F. The Surgical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 99. - P. 3595-3606 (Epub. ahead of print).

ОСТЕОПОРОЗ

https://t.me/medicina_free

Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.

Остеопороз - системное заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности кости и повышением риска переломов. Прочность кости определяется двумя основными составляющими: костной массой, которую во многом отражает МПК скелет, и качеством кости. Качество кости, в свою очередь, зависит от целого ряда показателей: внутренней микроархитектоники костной ткани, степени и качества минерализации, количества микроповреждений, что в целом зависит от метаболизма костной ткани.

Основное осложнение остеопороза - это низкотравматичный перелом, т.е. перелом крупной кости скелета (бедра, таза, костей голени, плеча и предплечья, а также тел позвонков) при падении с высоты собственного роста или даже меньшем травматическом воздействии.

Низкотравматичный перелом, обусловленный остеопорозом, происходит у 30-40% женщин и 7-25% мужчин среди населения старше 50 лет, определяя порядка 9 млн переломов при незначительной травме ежегодно и мировые затраты более 34,8 биллионов долларов в год. В Российской Федерации при населении 143 млн человек (данные переписи 2010 г.), среди которого более 11 млн составляет население старше 50 лет, низкотравматичные переломы потенциально угрожают 3-4 млн человек.

Наиболее тяжелые медико-социальные последствия обусловлены переломами проксимального отдела бедренной кости. Так, смертность в течение первого года после подобного перелома в различных городах России колебалась от 30,8 до 35,1%, причем из выживших 78% больных спустя год и 65,5% после двух лет нуждаются в постоянном уходе. Перелом любой трубчатой кости, а также множественные переломы тел позвонков повышают риск летального исхода. Деформация и уменьшение объема грудной клетки вследствие низкотравматичных переломов тел позвонков приводят к повышению внутригрудного и внутрибрюшного давления и, как следствие, нарушению работы внутренних органов. ВОЗ включает остеопороз в число приоритетных направлений для развития здравоохранения среди неинфекционных заболеваний.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяется **первичный остеопороз,** развитие которого не является следствием какого-либо заболевания. В классификации первичного остеопороза наиболее распространенный постменопаузальный остеопороз - остеопороз, развившийся у женщин в любой период постменопаузы. Значительно реже встречается идиопа-тический остеопороз (развивается у женщин до менопаузы и у мужчин до 50 лет), ювенильный остеопороз (остеопороз у детей). Длительное время использовался термин сенильный остеопороз, который определялся как остеопороз, развившийся после 65 лет. На сегодняшний день этот термин все реже используется у женщин (независимо от возраста установления диагноза), но в некоторых случаях применяется у пожилых мужчин. Вторичный остеопороз развивается вследствие большого спектра заболеваний (табл. 16.5). Однако по распространенности вторичный остеопороз значительно уступает первичному, в частности постменопаузальному остеопорозу.

Существует ряд заболеваний, при которых наблюдается выраженное поражение костной ткани, в частности ПГПТ и вторичный гиперпаратиреоз при терминальной стадии ХПН, гипофосфатазии, миеломной болезни и костных метастазах. Однако характер поражения костной ткани при этих заболеваниях отличается от остеопороза, поэтому эти заболевания входят в состав патологий, требующих дифференциальной диагностики с первичным и вторичным остеопорозом.

ЭТИОЛОГИЯ

Остеопороз - многофакторное заболевание. Низкая костная масса и склонность к переломам у взрослых являются результатом низкого набора пика костной массы в период роста и созревания скелета или повышенного разрушения костной ткани у взрослого человека или сочетания обоих процессов. У детей и подростков скелет меняется по форме, размеру благодаря открытым зонам роста и процессам моделирования костной ткани, т.е. образования новой кости в участках, где не было разрушения. Изменения роста костей в длину прекращаются после

Таблица 16.5. Заболевания и прием лекарств, приводящих к вторичному остеопорозу

Эндокринные или метаболические заболевания	Заболевания, связанные с нарушением питания или патологией желудочно-кишечного тракта	Препараты	Заболевания, связанные с нарушением метаболизма коллагена	Другие заболевания
СД 1-го типа СД 2-го типа Гиперкортицизм Дефицит гормона роста Акромегалия Тиреотоксикоз Гипогонадизм Гипопитуитаризм Порфирия	Алкоголизм Нервная анорексия Хронические заболевания печени Синдром мальабсорбции (целиакии, болезнь Крона, резекция желудка, хирургические методы лечения ожирения) Парентеральное питание Дефицит нутриентов, в том числе белка, кальция и витамина D	Противоэпилептические Ингибиторы ароматазы Химиотерапия, иммуносупрессанты Медроксипрогестерон (депо-провера•) Глюкокортикоиды Агонисты гонадотропин-релизинг- гормона Гепарин натрия Варфарин Литий Ингибиторы протонной помпы Селективные ингибиторы захвата серотонина Тиазилидиндионы	Синдром Эллерса-Данлоса Синдром Марфана Несовершенный остео-генез Гомоцистеинурия	Вирус иммунодефицита человека Анкилозирующий спондилит Хроническая обструктивная болезнь легких Болезнь Гаучера Гемофилия Гиперкальциурия Иммобилизация Депрессия Трансплантация органов Почечный тубулярный ацидоз Ревматоидный артрит Системный мастоцитоз Талассемия

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

		Супрафизиологические дозы тиреоидных гормонов		

закрытия зон роста в конце полового созревания с последующей консолидацией в течение 5-10 лет и продолжающимся моделированием - набором пика костной массы до 25-30 лет. Примерно 70-80% набора пика костной массы генетически обусловлено. Для оптимизации набора пика костной массы существенное значение имеют факторы риска: особенности питания человека (количество белка, кальция и витамина D в рационе), физических нагрузок (адинамия и изнуряющие физические нагрузки негативно влияют на набор пика костной массы), вредные привычки, другие неблагоприятные факторы окружающей среды (тяжелые заболевания, негативные экологические условия).

Потери костной массы с возрастом определяются множеством факторов: временем вступления в менопаузу, сопутствующими заболеваниями и состояниями, образом жизни и также во многом генетически предопределены. В целом состояние костной ткани (МПК, костная микроархитектоника) в каждый момент жизни определяется соотношением пика костной массы (моделирования костной ткани) и особенностей костного ремоделирования в течение всей жизни человека.

ПАТОГЕНЕЗ

После набора пика костной массы у взрослого человека запускаются процессы костного ремоделирования, когда роста скелета не происходит, но участки костной ткани разрушаются с формированием в этих зонах новой костной ткани, которая затем минерализуется. Костное ремоделирование осуществляется при тесном взаимодействии двух типов клеток: остеокластов, разрушающих костный матрикс, и остеобластов, продуцирующих органическую составляющую новой костной ткани. Эти процессы во многом регулируются системными гормонами, а также паракринными факторами, которые выделяют остеоциты. Остеоциты - это одна из конечных ступеней дифференцировки остеобласта. Остеоциты находятся внутри костного матрикса и обеспечивают гомеостаз костной ткани, выделяя пара-кринные и эндокринные регуляторные факторы.

Привлечение, дифференцировка и активность остеокластов в основном определяются соотношением лиганда RANKL и остеопротегерина. Остеоциты, стромаль-ные клетки и остеобласты синтезируют RANKL и его рецептор-ловушку - остео-протегерин. Предшественники остеокластов экспрессируют рецептор ядерного фактора к-В. Взаимодействие рецептора ядерного фактора к-В и RANKL определяет привлечение зрелых остеокластов, в то время как остеопротегерин уменьшает этот процесс, закрывая RANKL. Механизмы, запускающие процесс костного ремо-делирования, не до конца изучены. Однако остеоциты и остеобласты в основном определяют активность привлечения остеокластов. Канонический Wnt сигнальный путь - наиболее важный сигнальный путь, регулирующий остеобластогенез. Взаимодействие рецепторного комплекса (рецептор фризельда и рецептор, связанный с липопротеидом низкой плотности 5) с белками винглес (10b, 1, 5а и т.д.) и антагонистами этого сигнального пути (склеростин, диккопф-1, связывающий белок фризельда-1 и 4) определяет активность остеобластогенеза и последующее костеобразование, а также регулирует экспрессию RANKL и остеопротегерина, т.е. привлечение остеокластов.

Примерно до 35 лет процессы костного разрушения и костеобразования сохраняются сбалансированными без потерь костной ткани или с минимальными потерями у здоровых людей в более старшем возрасте. В период наступления перименопаузы и в ранней постменопаузе значительно увеличивается продукция RANKL с последующим резким увеличением потери костной ткани. В целом костный обмен начинает ускоряться за 3-5 лет до менопаузы и этот процесс замедляется через 3-5 лет после последней менструации. С увеличением скорости костного ремоделирования нарушается баланс костеобразования

и костного разрушения с преобладанием костного разрушения в каждой ремо-делирующей единице. Средняя потеря костной массы в этот период составляет 1% в год, определяя около 10% потерь у женщины в период перименопаузы и ранней постменопаузы. Потеря костной ткани, обусловленная возрастом, начинается у мужчин и женщин на шестой декаде жизни и определяет примерно 0,5% потери костной массы за год с вовлечением тех же процессов ускорения костного обмена с преобладанием костного разрушения над костеобразованием, но в меньшей степени выраженных. Этиологические факторы, запускающие эти процессы после шестидесяти лет, до конца не изучены. Параллельно с потерями костной массы в ходе менопаузы или возрастных изменений происходит значительное изменение качества костной ткани: наблюдается разобщение и дезорганизация микроархитектоники трабекулярной кости, разрастание периостальной надкостницы и «трабекуляризация» эндокортекса (кортикальное истончение), уменьшение уровня минерализации отдельных участков скелета и ряд других пока не до конца изученных факторов.

Инволютивные изменения эндокринной системы в ряде случаев рассматриваются как важные патогенетические составляющие старения костной ткани. Постменопауза и постепенное снижение уровня тестостерона, СТГ, потеря циркад-ности - «монотонность» ритма кортизола вносят существенный вклад в повышение активности костного разрушения и нарушение костеобразования, что является причиной нарушения качества костной ткани, потери МПК и высокой предрасположенности к низкотравматичным переломам в дальнейшем. Дефицит витамина D развивается чаще в пожилом возрасте из-за снижения возможности кожи синтезировать витамин D, особенностей питания и образа жизни пожилых людей. При снижении уровня витамина D наблюдается уменьшение всасывания кальция из кишечника, повышение ПТГ и, соответственно, дальнейшее увеличение активности костного разрушения. При тяжелых формах дефицита витамина D наблюдается нарушение минерализации скелета. Дефицит витамина D, так же как снижение уровня половых гормонов и соматотропина, может оказывать негативное влияние на мышечную систему, повышая риск падений у пожилых людей. Даже небольшое снижение обеспеченности организма витамином D в сочетании с возрастным снижением функции почек приводит к ухудшению всасывания кальция и повышению уровня ПТГ с последующим выведением кальция из костной ткани.

Таким образом, нарушения эндокринной и паракринной регуляции костного ремоделирования сопровождается значительным ухудшением качества костной ткани и потерей костной массы, что, в свою очередь, приводит к развитию низкотравматичных переломов.

ПРОФИЛАКТИКА

Для профилактики остеопороза необходимо достаточное потребление кальция, белка, адекватное содержание витамина D, физические нагрузки и здоровый образ жизни в период набора пика костной массы. В течение жизни человека оптимально поддерживать нормальный ИМТ, отказаться от курения, ограничить употребления алкоголя, вести активный образ жизни и выполнять физические упражнения с осевыми нагрузками. Фармакологическая профилактика остеопороза включает употребления препаратов кальция и витамина D при их недостаточном содержании в продуктах питания. Кроме того, к профилактическим мероприятиям относится применение заместительной терапии эстрогенами у женщин в случае развития ранней менопаузы или в постменопаузе, когда есть дополнительные показания для назначения эстрогенов, а также

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

использование заместительной терапии тестостероном у мужчин при развитии гипогонадизма. При терапии эстрогенами обязательно наблюдение гинеколога: один раз в шесть месяцев -

осмотр гинекологом, биохимический анализ крови (липиды, ферменты печени, коагулограмма); раз в год - УЗИ органов малого таза с определением толщины эндометрия, маммография. Лечение тестостероном у мужчин также требует тщательного контроля уровня простатсвязывающего антигена, гемоглобина, проведение УЗИ и пальцевого исследования предстательной железы.

Для вторичного остеопороза важнейшая мера профилактики - излечение или максимальная компенсация основного заболевания либо отмена (коррекция доз до оптимально-минимальных) ятрогенных в отношении остеопороза медикаментов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В большинстве случаев остеопороз протекает бессимптомно, и его первым клиническим проявлением может быть перелом. Низкая МПК не ассоциируется с конкретными клиническими симптомами. Перелом при минимальной травме определяют как произошедший спонтанно или при падении с высоты собственного роста человека на ту же поверхность. В ряде случаев переломы развиваются при таких действиях, как кашель, чихание или резкое движение (например, при открывании форточки). Остеопоротическими считаются компрессионные переломы тел позвонков, диагностированные при рентгенографии позвоночника в боковой проекции независимо от того, есть симптомы компрессии или нет.

Переломы костей при остеопорозе могут быть любой локализации, однако наиболее типичны для постменопаузального остеопороза переломы тел грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости, проксимального отдела бедренной кости. Переломы костей таза, ребер, плеча, костей голени, возникшие при падении с высоты собственного роста, также являются проявлением остеопороза. Остеопоротическими переломами не считаются переломы костей черепа, а также пальцев рук и ног. Низкотравматичный перелом любой локализации свидетельствует о значительных нарушениях внутренней организации костной ткани, поэтому риск развития нового перелома значительно повышен и диагноз остеопороза может быть установлен. Часто пациенты с остеопорозом имеют множественные переломы.

Имеют свои особенности некоторые вторичные формы остеопороза. Так, для глюкокортикоидного остеопороза характерно быстрое прогрессирование процесса с развитием множественных компрессионных переломов тел позвонков. При тиреотоксикозе повышается риск перелома бедра и луча в типичном месте. Повышенный риск перелома бедра сохраняется у женщин в постменопаузе, перенесших тиреотоксикоз в анамнезе. У пациентов с СД 1-го типа риск перелома бедра в 6 раз выше по сравнению с популяцией, и переломы развиваются при небольшой потере МПК. У пациентов с СД 2-го типа переломы могут развиваться при нормальной МПК.

Существуют клинические особенности, свойственные заболеваниям, при которых остеопороз становится основным клиническим проявлением. Так для гипер-паратиреоза характерны переломы трубчатых костей, а МПК наиболее низкая в лучевой кости. При миеломной болезни развиваются патологические переломы с дефектом костной ткани.

Вместе с тем клинические особенности развития низкотравматичных переломов при первичном и вторичном остеопорозе достаточно условны.

Переломы костей обычно проявляются острой и в ряде случаев хронической болью, деформациями и функциональной недостаточностью.

Переломы всех крупных трубчатых костей и костей таза приводят к повышению летальности, особенно в течение первого года после перелома, снижению трудоспособности и возможности проживать независимо без постороннего ухода.

Переломы тел позвонков при остеопорозе клинически выражаются снижением роста, увеличением грудного кифоза или относительным укорочением туловища по отношению к нижним конечностям, острой или хронической болью в спине, уменьшением объема грудной и брюшной полости и, соответственно, повышением давления в этих полостях с множеством неспецифических симптомов со стороны внутренних органов: ограничением вдоха, болями в сердце, нарушениями стула и мочеиспускания. Компрессионный перелом тела позвонка следует подозревать, если рост снизился более чем на 2,5 см за год или на 4 см за жизнь.

Анамнез

Хорошо собранный анамнез в значительной мере помогает в установлении диагноза. В первую очередь, необходимо расспросить пациента о наличии низкотравматичных переломов в анамнезе, выяснить характер травматического воздействия. Важно уточнить наличие или отсутствие других факторов риска низкотравматичных переломов.

Все факторы риска остеопороза и связанных с ним переломов можно разделить на модифицируемые (потенциально изменяемые) и немодифицируемые.

• Немодифицируемые факторы: ◊ низкая МПК;

◊ женский пол;

◊ возраст старше 65 лет;

◊ белая (европеоидная) раса;

◊ семейный анамнез остеопороза и/или переломов при низком уровне травмы у родственников (мать, отец, сестры) в возрасте после 50 лет; ◊ предшествующие переломы; ◊ гипогонадизм у мужчин и женщин;

◊ ранняя (в том числе хирургическая) менопауза у женщин;

◊ заболевания, приводящие к вторичному остеопорозу (см. классификацию);

◊ прием глюкокортикоидов;

◊ длительная иммобилизация.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

• Модифицируемые факторы:

◊ низкая физическая активность; ◊ курение;

◊ низкое потребление кальция; ◊ дефицит витамина D; ◊ склонность к падениям; ◊ злоупотребление алкоголем;

◊ низкий ИМТ: <20 кг/м² и/или масса тела менее 57 кг. Сочетание у одного пациента нескольких факторов риска остеопороза и переломов имеет кумулятивный эффект: при увеличении их числа риск возрастает.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз остеопороза может быть установлен по ряду показателей.

• **Клинически** при наличии у пациента низкотравматичного перелома. При этом важно уточнить характер травмы и соотнести ее с локализацией перелома. Так переломы тела позвонка, бедра, крупных трубчатых костей и костей таза, возникшие без травматического воздействия или при падении с высоты собственного роста, являются достаточным основанием для установления диагноза «остеопороз», но исключаются переломы костей черепа и фаланги пальцев, а также переломы, связанные с падением с высоты выше роста пациента. Наличие у пациента переломов тел позвонков, перелома бедра или множественных переломов при минимальной травме позволяют установить диагноз «тяжелый остеопороз».

• **Инструментально** при снижении МПК в позвонках, шейке бедра или в целом бедре и в некоторых случаях в лучевой кости, измеренной DXA, до -2,5 по Т-критерию у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет.

• При высокой 10-летней индивидуальной вероятности переломов (FRAX), которая эквивалентна вероятности перелома у людей такого же возраста с низкотравматичным переломом в анамнезе (для лиц старше 40 лет).

При впервые выявленном остеопорозе на основании любого из трех методов или их совокупности необходимо проводить дифференциальный диагноз первичного и вторичного остеопороза, а также исключать другие метаболические заболевания костей, при которых синдром низкой МПК и/или низкотравматичные переломы являются основным проявлением (гиперпаратиреоз, онкопатология, миеломная болезнь, болезнь Педжета, ренальные остеодистрофии, остеомаляция и т.д.).

Инструментальная диагностика

Рентгенография костей скелета используется для диагностики осложнений остеопороза - переломов.

Переломы трубчатых костей скелета и костей таза, как правило, имеют яркую клиническую картину и подтверждаются рентгенологически у врача-травматолога.

Деформации тел позвонков наиболее точно и объективно могут быть выявлены и оценены при рентгеноморфометрическом исследовании боковых рентгенограмм грудного и поясничного отделов позвоночника (Th_{IV}-Th_{XII} и L_{I-IV}), выполненных при дополнительном позиционировании больного. Компрессионная деформация - равномерное или неравномерное снижение высоты тела позвонка.

Для оценки деформаций тел позвонков применяют полуколичественные и количественные (морфометрические) методы. Полуколичественный метод оценки деформации представлен на рис. 16.1.

Описание рисунков. Снижение индекса тела позвонка более чем на 20% говорит о деформации тела позвонка 1-й степени; снижение высоты тела позвонка с различием до 40% позволяет установить 2-ю степень; деформация более 40% соотвествует компрессионному перелому 3-й степени.

Все случаи диагностированных переломов вследствие остеопороза требуют дифференциальной диагностики, поскольку не только первичный и вторичный остеопороз, но и другие заболевания сопровождаются сходными деформационными изменениями тел позвонков. Наибольшее значение среди них имеют остеомаляция, последствия старой травмы позвоночника, деформирующий спондилез, остеохондроз, болезнь Шойерманна-Мау, спондилит, метастатическое поражение скелета и некоторые другие заболевания позвоночника, приводящие к его кифоти-ческому искривлению и снижению роста у пациентов.

Остеоденситометрия. МПК, измеренная различными методами костной ден-ситометрии, позволяет выявить начальные проявления остеопороза еще до развития низкотравматичного перелома. Наиболее универсально применение DXA аксиальных отделов скелета, позволяющей измерять содержание костного минерала (г/см²) в участке скелета, а также определять содержание солей кальция, жира и мышечной массы во всем организме. Стандартные (автоматические) программы для таких денситометров - программы для поясничных позвонков, проксимальных отделов бедренной кости, костей предплечья и программа «все тело». Наряду с абсолютными показателями плотности кости в г/см² исследуемого участка скелета, в результатах денситометрии автоматически вычисляются T- и Z-критерии.

Морфометрический анализ тел позвонков состоит из измерения высоты тела позвонка: передней (a), средней (m) и задней (p) на боковой рентгенограмме и вычисления индексов тел позвонков (рис. 16.2).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 16.1. Полуколичественный метод оценки деформации (Genant и соавт, 2003)

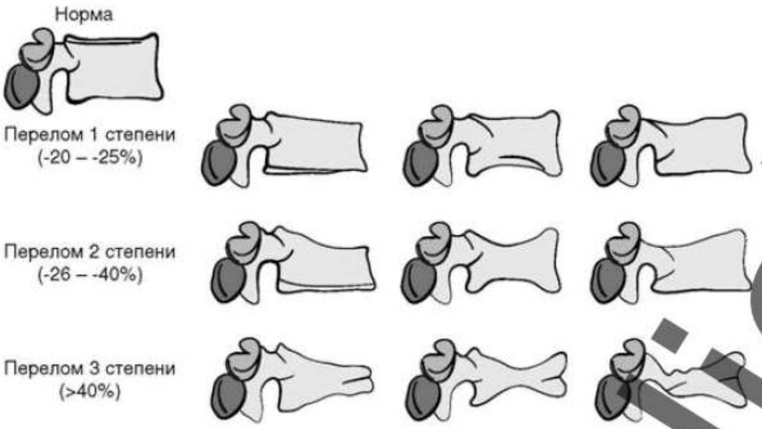


Рис. 16.2. Морфометрический анализ тел позвонков

Т-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Т-критерий уменьшается параллельно с постепенным снижением костной массы при увеличении возраста обследуемых лиц.

Z-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста.

Референсные значения, рекомендуемые ведущими международными организациями, такими как IOF, ISCD, WHO, NOF, для расчета Т-критерия, получены из базы данных *National Health and Nutrition Examination Survey* для исследования МПК в области шейки бедра у европейских женщин в возрасте 20-29 лет. Та же самая база данных используется для мужчин, так как при снижении МПК на 1 стандартное отклонение риск перелома в равной степени увеличивается у мужчин и у женщин.

Однако при применении различных техник измерения костной плотности, а также исследования различных участков скелета Т-критерий может отличаться по своей диагностической значимости. Т-критерий в области шейки бедра (DXA) выбран как референсное значение.

Определение остеопороза разработано ВОЗ для женщин европеоидной расы и основано на определении МПК в шейке бедра *(Femur Neck)*, в целом в бедре *(Total Hip)*, поясничных позвонках (L_1-L_4; L_2-L_4) и в ряде случаев в лучевой кости *(Radius Total, Radius* 33%) (табл. 16.6).

Таблица 16.6. Величины стандартного отклонения костной плотности при разных стадиях снижения минеральной плотности костной ткани*

Критерии снижения МПК	**Плотность костной ткани по Т-критерию в ед. SD**
Пределы нормальных колебаний МПК	+1,0...-1,0
Остеопения	-1,0...-2,5
Остеопороз	≤-2,5

* Для женщин в менопаузе и мужчин старше 50 лет.

Во многих исследованиях была доказана эффективность DXA в оценке риска переломов, в основном у белых женщин в постменопаузе, так как первоначально подбор баз данных и групп контроля производился для женщин белой расы.

Современные рентгеновские денситометры дают возможность значительно улучшить диагностику остеопороза, особенно на ранних стадиях. Однако необходимо помнить, что денситометры - приборы, позволяющие косвенно судить о насыщенности костной ткани минеральными солями, определяющими механическую прочность костей. При анализе результатов костной денситометрии в сопоставлении с клинической картиной и рентгенологическими данными следует учитывать, что наличие

https://t.me/medicina_free

остеоартроза, деформирующего спондилеза со сколиозом, кальцификации мягких тканей и переломы в месте исследования могут искажать показатели плотности кости в сторону их увеличения. Также целесообразно подчеркнуть, что остеоденситометрия сама по себе не дает возможности поставить нозологический диагноз. В частности, при остеомаляции, ренальной остеоди-строфии, костной форме ПГПТ снижение МПК может соответствовать выраженному остеопорозу с потерей МПК значительно больше чем -2,5 по Т-критерию, но характер патологических изменений в костной ткани будет отличаться от остео-пороза и подходы к лечению будут другими.

При проведении рентгеновской остеоденситометрии можно:

• оценить степень выраженности потери МПК и в ряде случаев принять решение о терапии у пациентов без переломов в анамнезе, установить диагноз «остеопороз» по критериям ВОЗ;

• следить за эффективностью лечения остеопороза, или динамикой МПК (как правило, повторные процедуры не чаще, чем 1 раз в год).

Группы пациентов, которым рекомендовано проведение остеоденситометрии:

• женщины 65 лет и старше;

• женщины в возрасте до 65 лет с факторами риска;

• мужчины 70 лет и старше;

• переломы у взрослых при минимальной травме в анамнезе (при исключении других причин переломов таким пациентам должно быть назначено лечение остеопороза, денситометрия используется для оценки эффективности лечения);

• заболевания или состояния, приводящие к снижению костной массы у взрослых, особенно в возрасте старше 45 лет у женщин и 50 лет у мужчин;

• прием препаратов, снижающих костную массу.

Области скелета, в которых рекомендовано проводить измерение МПК методом

DXA:

• в задне-передней проекции позвоночника проводят оценку МПК L_{I-IV};

• в проксимальных отделах бедренной кости учитывают общий показатель для проксимальных отделов бедренной кости или шейки бедра, или области большого вертела (из них выбирают наименьший).

МПК предплечья оправдано исследовать при гиперпаратиреозе и у пациентов с выраженным ожирением (за пределами весовых ограничений пациента для стола денситометра).

При диагностике остеопороза у мужчин до 50 лет и у женщин до наступления менопаузы, а также у детей и подростков используют Z-критерий. Диагноз остео-пороза устанавливают при снижении Z-критерия ниже -2,0 SD при наличии низкотравматичного перелома. Снижение Z-критерия ниже -2,0 SD без переломов расценивают как снижение МПК.

Широко распространенные в России УЗИ периферических костей (пяточной, большеберцовой, фаланг пальцев рук), измеряющие скорость прохождения ультразвуковой волны по кортикальной кости и/или скорость затухания ультразвука (в пяточной кости), - не строго диагностические методы. УЗИ-методы в ряде случаев можно считать методами скрининга для дальнейшего применения рентгеновской остеоденситометрии.

По мере накопления опыта использования DXA было показано, что нормальная МПК или остеопения по данным DXA далеко не всегда означает, что у пациента нет остеопороза или риск переломов низкий. Чувствительность DXA для диагностики остеопороза составляет 50%, т.е. около 50% низкотравматичных переломов происходят у пациентов с остеопенией или нормальной МПК.

В настоящее время активно разрабатывается дополнительное программное обеспечение для оценки не только плотности костной ткани в ходе DXA, но и исследования структурных характеристик кости, например трабекулярный индекс кости. Трабекулярный индекс кости - текстурная метрика, которую можно извлечь из двухмерного скана DXA. Улучшение результатов DXA в данном случае ожидается у тех пациентов, у которых информативность остеоденситометрии крайне низкая, например при глюкокортикоидном остеопорозе или СД 2-го типа. Однако диагностические возможности этого метода продолжают изучаться.

С целью повышения чувствительности диагностики и выделения лиц с высоким риском переломов по рекомендации ВОЗ был разработан алгоритм оценки индивидуальной 10-летней вероятности переломов *(fracture risk assessment tool* - FRAX).

Факторы риска низкотравматичных переломов и их интеграция для FRAX. FRAX - алгоритм оценки индивидуальной 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов (бедра, клинически значимых переломов позвонков, плеча и лучевой кости) и отдельно 10-летней вероятности переломов бедра. FRAX одобрен ВОЗ и доступен для свободного пользования в интернете http://www.shef.ac.uk/FRAX/. Для использования FRAX в российской популяции необходимо выбрать Россию среди европейских стран и для удобства русский язык (рис. 16.3).



t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Рис. 16.3. Внешний вид алгоритма FRAX. Для получения доступа к специфическому для России калькулятору необходимо выбрать инструмент расчета, Европу и затем Россию среди Европейских стран

Вероятность переломов рассчитывается исходя из наличия или отсутствия известных факторов риска низкотравматичных переломов.

Наиболее значимые клинические факторы риска низкотравматичных (остео-поротичных) переломов представлены ниже, и в основном все эти факторы риска включены в алгоритм FRAX:

• возраст (для лиц старше 40 лет, но моложе 90 лет);

• пол;

• ИМТ (низкий ИМТ является фактором риска низкотравматичных переломов);

• предшествующие низкотравматичные переломы (бедро, лучевая кость, позвонки, в том числе морфометрические переломы тел позвонков);

• наследственность (переломы бедра у отца или матери пациента);

• лечение глюкокортикоидами (≥5 мг преднизолона ежедневно или в эквивалентной дозе другого глюкокортикоида в течение минимум 3 мес);

• ревматоидный артрит;

• курение;

• злоупотребление алкоголем (три и более порции в сутки);

• вторичный остеопороз:

◊ нелеченный гипогонадизм у мужчин и женщин: ранняя менопауза (до 45 лет), двусторонняя овариоэктомия или орхэктомия, нервная анорексия, химиотерапия рака молочной железы, гипопитуитаризм, подавление уровня адрогенов у пациентов с раком предстательной железы;

◊ воспалительные заболевания кишечника: болезнь Крона, язвенный колит (риск низкотравматичных переломов сохраняется даже без применения глюкокортикоидов);

◊ длительная иммобилизация (повреждения спинного мозга, болезнь Паркинсона, инсульт, мышечная дистрофия, анкилозирующий спондилит);

◊ пересадка внутренних органов;

◊ СД 1-го типа;

◊ заболевания щитовидной железы (нелеченный тиреотоксикоз, супрессивная терапия тиреоидными гормонами); ◊ хронические обструктивные заболевания легких.

Низкая МПК является значимым и доказанным фактором риска переломов. Значение МПК (Т-критерий) в области шейки бедра может быть включено в алгоритм расчета индивидуальной вероятности низкотравматичных переломов для повышения его точности или может не включаться, если этот показатель неизвестен.

Алгоритм FRAX при расчете индивидуальной 10-летней вероятности переломов учитывает риск перелома и риск смерти в течение следующих 10 лет жизни пациента. Вероятность переломов может отличаться в различных странах, так же как и продолжительность жизни. Это учитывается в ходе настройки FRAX для различных стран и регионов.

Таким образом, FRAX позволяет начинать лечить пациентов с высоким риском переломов в тех ситуациях, когда рентгеновская остеоденситометрия не доступна, а также обладает более высокой чувствительностью по сравнению с остеоденси-тометрией, которая по существующим критериям пропускает до 50% пациентов с повышенной хрупкостью костей. Пример оценки индивидуальной вероятности переломов с использованием алгоритма FRAX представлен на рис. 16.4.



Рис. 16.4. В индивидуальный 10-летний алгоритм расчета факторов риска (FRAX) вводятся ключевые факторы риска, как правило дихотомические, т.е. требующие положительный или отрицательный ответ. На основании совокупности факторов риска рассчитывается индивидуальная 10-летняя вероятность перелома. При высоком риске переломов решение о начале терапии может быть принято независимо от показателя рентгеновской денситометрии

https://t.me/medicina_free

У метода существуют свои ограничения. FRAX не учитывает дозу глюкокор-тикоидов или степень выраженности некоторых факторов риска. Так, в случае длительного приема высоких доз глюкокортикоидов (более 7,5 мг в перерасчете на преднизолон в день более 3 мес) полученные результаты должны быть увеличены на 15% для основных низкотравматичных переломов и на 20% для пере-

ломов бедра. Количество выкуренных сигарет в сутки и степень выраженности заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу, также влияют на риск переломов. В некоторых случаях, например при СД, переломы возникают на фоне нормальных показателей МПК. Введение Т-критерия в шейке бедра в инструмент расчета не позволяет учитывать риск, который несет в себе вторичный остеопороз, в частности диабет. Это связано с тем, что повышение риска переломов при большинстве заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу, связано именно со снижением МПК и при известной МПК вторичный остеопороз не вносит вклад в повышение риска переломов.

Кроме того, FRAX не учитывает снижения МПК в поясничных позвонках (в алгоритм вводится только шейка бедра - Т-критерий). Вместе с тем выявление остеопороза в L_1-L_4 само по себе является основанием для начала терапии, независимо от результатов оценки FRAX. Наличие низкотравматичных переломов в анамнезе, особенно множественных переломов, является показанием для начала терапии остеопороза, независимо от показателей остеоденситометрии или FRAX. FRAX не учитывает многократное увеличение риска последующих переломов при имеющихся множественных переломах в анамнезе.

Широкое применение FRAX предполагает определение **точки вмешательства,** т.е. той отрезной точки индивидуальной 10-летней вероятности переломов, при которой пациенту должно быть назначено лечение. Подходы в выборе этой точки могут отличаться в различных странах. В США, например, были выбраны отрезные точки вмешательства исходя из экономической эффективности лечения остеопороза. Согласно рекомендации ассоциации эндокринологов США и их национальной ассоциации остеопороза, все пациенты, у которых индивидуальная вероятность перелома бедра ≥3% или ≥20% для других низкотравматичных переломов, должны получать лечение остеопороза. Однако еще до оценки индивидуальной вероятности низкотравматичного перелома лечение получают все пациенты с переломами тел позвонков или бедра, а также пациенты, у которых остеопороз был выявлен при рентгеновской остеоденситометрии. В США этот метод широко доступен.

Во многих Европейских странах, и в частности в России, имеется серьезная нехватка денситометров и/или неравномерное распределение их по стране (11 рентгеновских денситометров аксиального скелета на 1 млн населения считается минимально достаточной обеспеченностью), поэтому использование FRAX предполагает не только выделить пациентов с высоким риском переломов, но и ограничить когорту людей, которым необходимо рекомендовать денситометрию.

Так как клинические рекомендации подавляющего большинства стран и ассоциаций подчеркивают необходимость лечения пациентов с предшествующим низкотравматичным переломом, независимо от показателя остеоденситометрии и даже без ее проведения, предшествующий перелом рассматривается как наиболее значимый риск последующих переломов. Следовательно, точка вмешательства для человека без предшествующего перелома может быть эквивалента вероятности перелома для соответствующего возраста, полученной у тех пациентов, с которыми перелом уже случился. Иными словами, точка вмешательства соответсвует вероятности перелома для данного возраста. Такой подход принят в большинстве европейских стран. Порог вмешательства не отличается у мужчин и женщин, так как эффективность терапии у мужчин в целом такая же, как у женщин, при условии близкого риска. Однако точка вмешательства в данном случае зависит от эпидемиологических данных. Необходимо иметь достоверную информацию о летальности и риске переломов в различные возрастные периоды в конкретной стране. Эпидемиологические данные по низкотравматичным переломам в РФ весьма ограничены. В городе Ярославле были собраны наиболее полные данные о частоте переломов бедра. Однако разработанная на основании этих данных точка вмешательства, как оказалось, обладает худшей чувствительностью (от 10% для мужчин и 30% для женщин) по сравнению с рентгеновской остеоденситометрией и, соответственно, не позволяет решить проблему низкой доступности рентгеновской остеоденситометрии в РФ, а также не позволяет улучшить чувствительность диагностики выделения групп высокого риска переломов (чувствительность остео-денситометрии составляет 50%).

Экспертами Международного фонда остеопороза были предложены точки вмешательства, разработанные на основании усредненных эпидемиологических данных пяти стран: Испании, Франции, Германии, Италии, Великобритании. Риск переломов в этих странах варьирует от высокого в Великобритании и Италии до низкого в Испании и Франции. Согласно рекомендациям экспертов Международного фонда остеопороза и разработчиков FRAX, в ряде случаев такой усредненный подход может использоваться и в других странах, где риск переломов определяется как средний. К таким странам можно отнести Россию, пока точные эпидемиологические данные по переломам не получены в масштабе страны. Используя европейскую точку вмешательства, можно ограничить количество пациентов, нуждающихся в обязательном направлении на денситометрию, и повысить чувствительность диагностики групп высокого риска переломов в РФ. Индивидуальная 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов, при которой можно начинать лечение, независимо от показателя остеоденсито-метрии, а также интервал этого показателя, при котором желательно направить пациента на остеоденситометрию, сведены в табл. 16.7.

Таблица 16.7. Точка вмешательства по 10-летней вероятности (в процентах) основных остеопоротических переломов, эквивалентных вероятности переломов у женщин с низкотравматичным переломом в анамнезе без других факторов риска (индекс массы тела=24 кг/м²), без данных по минеральной плотности костной ткани

Возраст (годы)	**10-летняя вероятность переломов (%)**		
	точка терапевтического вмешательства*	**низкая вероятность переломов****	**высокая вероятность переломов*****
40-44	5,2	2,3	6,2
45-49	5,4	2,4	6,5
50-54	6,3	2,9	7,6
55-59	7,6	3,6	9,1
60-64	9,9	4,9	11,9
65-69	13,4	6,9	16,1
70-74	17,6	9,7	21,5
75-79	23,0	13,7	27,6
80-84	29,1	18,7	34,9
85-89	31,8	20,9	38,2
90-94	31,7	20,8	38,0
95-99	32,2	21,1	38,6

https://t.me/medicina_free

100+	32,5	21,3	39,0

* Точка терапевтического вмешательства - значение индивидуальной 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов, при котором пациенту соотвествующего возраста на основании совокупности факторов риска показано начинать терапию остеопороза. (Остеоденситометрия может быть проведена только для динамической оценки эффективности лечения.) ** Низкая вероятность переломов - значение индивидуальной 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов, при котором (и при более низких значениях) пациенту соотве-ствующего возраста на основании совокупности факторов риска не показано проведение рентгеновской остеоденситометрии и пациент не нуждается в лечении остеопороза. *** Высокая вероятность переломов - значение индивидуальной 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов, при котором (и при более высоких значениях) пациенту соотвествующего возраста на основании совокупности факторов риска не показано проведение рентгеновской остеоденситометрии и пациент однозначно нуждается в лечении остеопороза.

При индивидуальной 10-летней вероятности переломов, находящейся между низкой и высокой вероятностью переломов, пациента оптимально направить на рентгеновскую остеоденситометрию, особенно при показателе ниже точки терапевтического вмешательства.

Таким образом, при выборе пациентов, которые нуждаются в лечении остеопо-роза, рекомендуется придерживаться следующего алгоритма (рис. 16.5).



Рис. 16.5. Алгоритм выбора пациентов, нуждающихся в помощи

Лабораторная и дифференциальная диагностика при остеопорозе

Лабораторная диагностика при остеопорозе необходима:

• при впервые установленном диагнозе, в первую очередь для дифференциальной диагностики с другими метаболическими заболеваниями костей и исключения вторичного остеопороза;

• для мониторинга лечения;

• при неэффективности проводимого лечения.

Низкотравматичные переломы и низкая МПК встречаются при ряде более редких заболеваний, которые требуют принципиально других подходов в терапии и мониторировании. Кроме того, важно вовремя выявлять и компенсировать заболевания, приводящие к вторичному остеопорозу, так как отсутствие компенсации основного заболевания ухудшает возможности терапии и в ряде случаев могут развиваться осложнения со стороны других органов и систем.

Дифференциальный диагноз первичного остеопороза проводят с остеомаляцией, костной формой ПГПТ, остеопоротической формой болезни Педжета, мие-ломной болезнью и костными метастазами. Кроме того, клинически необходимо оценить наличие симптомов заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу

(табл. 16.8).

Для дифференциальной диагностики остеопороза пациентам с впервые установленным диагнозом показано проведение общего анализа крови, биохимического анализа крови с определением содержания общего кальция, фосфора, общего белка и альбумина, ферментов печени, ЩФ, креатинина и электролитов (натрия, калия),

Таблица 16.8. Дифференциальная диагностика метаболических остеопатий по показателям кальций-фосфорного обмена и маркёрам костного метаболизма

Показатели	**Постмено-паузальный остеопороз**	**ПГПТ**	**Вторичный гиперпаратиреоз**	**Остеомаляция**	**Костные метастазы**	**Миеломная болезнь**
Са крови	Н	↑↑	↓Н	↓Н	↑Н	↑Н
Са мочи	↑ Н ↓	↑↑	↓	↓Н	↑Н	↑Н
Р крови	Н	↓Н	↑Н	↓Н	↑Н	↑Н
ПТГ	Н	↑↑	↑↑	↑Н	↓Н	↓Н
25-OH-D3	↓Н	Н↓	↓	↓чаще	↓Н	Н
Общая ЩФ	Н	↑↑Н	↑↑Н	↑	↑	↑
Маркеры костного обмена (С концевой телопептид коллагена 1-го типа, P1NP, ОК)	↑Н	↑	↑↑	Н↑	? ↑↑	↑

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Белок Бенс- Джонса в моче и М-протеин в крови	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Есть

Примечания: Н - нормальный показатель; ↑ - повышен; ↑↑ - резко повышен; ↓ - понижен (значения расположены в порядке убывания частоты встречаемости); Са - кальций; Р - фосфор; P1NP - N-концевой фрагмент проколлагена 1-го типа; ОК - остеокальцин.

глюкозы. Может также понадобиться исследование С-реактивного белка, ревматоидного фактора. Эти исследования позволяют исключить тяжелую патологию печени и почек, выраженные нарушения поступления нутриентов, манифестную онкологическую патологию, декомпенсированный СД, некоторые ревматические заболевания. Кроме того, уже по этим показателям можно заподозрить другие метаболические заболевания костей. В табл. 16.8 приведены дифференциально-диагностические критерии метаболических остеопатий по биохимическим показателям. В некоторых спорных случаях пациентам показано проведение исследования содержания экскреции кальция с мочой, чаще для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гиперпаратиреоза. Ввиду крайне высокой распространенности дефицита витамина D и необходимости компенсации этого состояния до начала терапии определение витамина D в сыворотке крови рекомендуется всегда, когда это возможно.

Другие исследования, в том числе гормональные, для исключения патологии щитовидной железы, гипогонадизма, эндогенного гиперкортицизма и т.д. проводятся при наличии клинических признаков, жалоб пациента или выявленных нарушениях при рутинных лабораторных исследованиях.

Кроме того, для оценки состояния метаболизма костной ткани можно исследовать продукты деградации и синтеза костного матрикса: биохимические маркеры костного метаболизма. К маркерам костеобразования относятся костная ЩФ, N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа и остеокальцин, декарбоксилированная форма которого обладает гормональной активностью и определяется в рамках научных исследований. К маркерам разрушения костной ткани относится С-концевой телопептид коллагена 1-го типа, N-концевой телопептид коллагена 1-го типа и дезоксипиридинолин. Необходимо отметить, что маркеры костного обмена отражают общую скорость костного ремоделирования и их нельзя использовать для установления

диагноза первичного остеопороза. Их определение не имеет принципиального значения для выбора тактики лечения. В частности, эффективность антирезорб-тивной терапии по предупреждению переломов не зависит от исходного уровня костного обмена. Например, при глюкокортикоидном остеопорозе, когда маркеры костеобразования, как правило, подавлены, антирезорбтивная терапия эффективна для предупреждения переломов. Анаболическая терапия эффективна у женщин в постменопаузе, когда уровень костного обмена, как правило, повышен.

Определение маркеров костного обмена оправдано для оценки эффективности лечения, приверженности пациента к лечению, а также при неэффективности проведенной терапии остеопороза. Снижение маркера костного разрушения более чем на 25-30% на фоне антирезорбтивной терапии и повышение маркера косте-образования (N-концевого фрагмента проколлагена 1-го типа) на 25-30% и более при лечении терипаратидом свидетельствуют о хорошей эффективности и приверженности пациента к лечению уже через 3 мес от начала терапии.

При остеопенических процессах неясного происхождения в редких случаях для дифференциальной диагностики возможно проведение биопсии костной ткани из гребня крыла подвздошной кости. С помощью гистоморфометрического исследования биоптата уточняют сложные случаи дифференциальной диагностики.

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА ОСТЕОПОРОЗА

• Форма:

◊ остеопороз первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатиче-ский);

◊ остеопороз вторичный (указывается возможная причина).

• Наличие или отсутствие переломов костей, их локализация. При указании в анамнезе на переломы костей при минимальной травме устанавливается тяжелая форма заболевания.

• Указывается снижение МПК по Т-критерию, по данным DXA в области скелета с наихудшими показателями.

• Характер течения заболевания (на фоне терапии).

Положительную динамику устанавливают при обнаружении прироста МПК более чем 3% за год при отсутствии новых переломов.

Стабильным можно считать состояние, когда нет новых переломов костей, но нет и прироста МПК или ее снижения (±2%).

Прогрессирование остеопороза (отрицательную динамику) определяют при возникновении двух новых переломов за период лечения и/или при снижении МПК более чем на 4% в области бедра или 5% в позвонках за год. Кроме того, неэффективным считается лечение при сочетании перелома, снижения МПК и отсутствия изменений со стороны маркеров костного обмена).

Оценка динамики течения остеопороза имеет значение как для принятия решения о дальнейшей терапии, так и для заключений при направлении на экспертизу трудоспособности.

ПРИМЕРЫ РАЗВЕРНУТЫХ ДИАГНОЗОВ ОСТЕОПОРОЗА

• Постменопаузальный остеопороз без переломов с преимущественной потерей массы кости в позвонках (Т-критерий -2,6).

• Постменопаузальный остеопороз (на фоне хирургической менопаузы с 40 лет), тяжелая форма с компрессионными переломами тел позвонков (Th_X, Th_{XII}, L_I), переломом лучевой кости, Т-критерий -4,5, прогрессирующее течение.

• Постменопаузальный остеопороз, тяжелая форма на фоне длительного дефицита массы тела, с тремя переломами лучевых костей, преимущественной потерей массы кости в позвонках (Т-критерий -3,5).

• Сенильный остеопороз, тяжелая форма, с переломом шейки бедренной кости в анамнезе и преимущественной потерей массы кости в проксимальных отделах бедренной кости (Т-критерий -3,9); стабилизация процесса.

• Идиопатический остеопороз, тяжелая форма, с переломами тел позвонков (Th_{VII}-Th_{IX}, Th_{XII}, L_{II}), плечевой и лучевой костей.

https://t.me/medicina_free

• Вторичный остеопороз без переломов у пациента с гипергонадотропным гипогонадизмом (синдром Клайнфельтера), с максимальной потерей массы кости в позвонках (Т-критерий -4,1).

ЛЕЧЕНИЕ Цели лечения

• Предотвращение новых переломов костей.

• Замедление или прекращение потери массы кости (в идеале - ее прирост).

• Уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности.

• Улучшение качества жизни пациента.

При лечении остеопороза существуют следующие показания к госпитализации: свежие (1-2-недельной давности) компрессионные переломы тел позвонков с выраженным болевым синдромом и периферические переломы, требующие хирургического лечения.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение направлено на снятие болей в спине и на предупреждение новых переломов.

Регулярно выполняемые упражнения (силовые на фоне разгрузки спины, на тренировку равновесия), а также ходьба увеличивают мышечную силу, улучшают координацию движений, уменьшают боль в спине и потребность в анальгетиках, способствуют улучшению качества жизни у лиц с остеопоротическими переломами тел позвонков. Важно отметить, что улучшение координации движений предупреждает падения, а следовательно, и новые переломы.

Поддержку спины (корсеты или ортезы) после переломов лучше использовать как временное дополнение к общему комплексу мероприятий. Корсеты могут уменьшить боль благодаря ограничению подвижности пораженного отдела позвоночника и тем самым способствовать более раннему восстановлению физической активности. Наиболее часто используют полужесткие корсеты или полукорсеты, носить которые рекомендуют в постоянном или прерывистом режиме, с обязательным освобождением от них в период ночного отдыха.

После перелома тел позвонков ходьба часто болезненна, особенно у тех, кто не может стоять прямо из-за слабости мышц туловища. Этим пациентам можно рекомендовать опорные устройства на колесах с ручным тормозом, что позволит передвигаться с меньшей болью и предотвратить новые переломы благодаря выпрямлению спины и уменьшению нагрузки на позвоночник.

Для уменьшения психологических проблем полезны образовательные программы для пациентов.

Медикаментозное лечение

Выделяют три принципа лечебных мероприятий при остеопорозе.

• Патогенетический принцип - основа лечения остеопороза, направлен на изменение костного ремоделирования: подавление повышенной костной резорбции или стимуляцию костеобразования.

• Этиологический принцип - лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе или отмена препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани, что трудно выполнимо в практической деятельности.

• Симптоматическая терапия.

Патогенетическая терапия остеопороза

По преимущественному влиянию на костное ремоделирование можно выделить антирезорбтивную терапию (преимущестенно подавляет костное разрушение через воздействие на остеокласт), анаболическую терапию (стимулирует косте-образование через воздействие на остеобласт).

Антирезобтивная терапия наиболее широко представлена. На сегодняшний день для лечения остеопороза в Российской Федерации используются следующие анти-резорбтивные препараты: *бисфосфонаты* [алендроновая кислота (алендронат•), ризедронат, ибандронат натрия и золедроновая кислота (Резокластин ФС• 5 мг, Золедронат-тева•)] и *антитела к лиганду RANKL* - деносумаб. Препараты эстрогенов рекомендуются для профилактики остеопороза и назначаются по другим показаниям. Кальцитонин лосося в настоящее время не используется для лечения остеопороза. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов в РФ недоступны. Закончены основные клинические исследования по применению ингибитора катепсина K - оданокатиба, но в РФ препарат пока не зарегистрирован.

Анаболическая терапия представлена в РФ всего одним препаратом - фрагментом молекулы ПТГ (1-34) - терипаратидом. Полная молекула ПТГ (1-84) в РФ недоступна и в первую очередь рекомендуется для заместительной терапии гипопаратиреоза. На этапе клинических испытаний III фазы находятся новые анаболические препараты: антитела к склеростину (ромазосумаб и блазосумаб). Другие препараты, у которых обсуждаются анаболические эффекты на костную ткань, в частности тестостерон, гормон роста, не зарегистрированы для лечения остеопороза и/или не продемонстрировали убедительной противопереломной эффективности (фториды, анаболические стероиды и т.д.).

Обсуждались анболические эффекты стронция ранелата, однако в дальнейшем его анаболический эффект не подтвердился. Наиболее вероятно, препарат обладает слабым антирезорбтивным эффектом, как и большие дозы солей кальция, а также, встраиваясь в кристаллическую решетку гидроксиаппатита вместо атомов кальция, стронций позволяет уплотнить костную ткань и таким образом сделать ее более прочной.

Препараты витамина D и соли кальция используются в сочетании со всеми препаратами для лечения остеопороза для обеспечения хорошей минерализации костной ткани. Перед началом лечения остеопороза пациентам показана компенсация дефицита витамина D. Рекомендуемый уровень витамина D - 30 нг/мл (75 нмоль/л) и выше. При уровне витамина D менее 20 нг/мл пациенту показано лечение нативным витамином D по 50 000 МЕ еженедельно 6-8 нед, при уровне витамина D от 21 до 30 нг/мл 50 000 МЕ 1 раз в неделю 4 нед. Дефицит витамина D является наиболее частой причиной неэффективности или недостаточной эффективности лечения. Однако препараты витамина D и кальция не должны использоваться в монотерапии для лечения остеопороза. В качестве монотерапии препараты кальция и витамина D можно применять для профилактики остеопороза у лиц с недостаточным потреблением кальция или содержанием витамина D, а также для лечения нарушений минерализации и гипокальциемий, поэтому эти препараты активно обсуждаются в другом разделе.

https://t.me/medicina_free

В настоящее время, с точки зрения доказательной медицины, основной критерий эффективности препарата при лечении и профилактике остеопороза - снижение частоты новых переломов костей, поэтому все препараты проходят рандомизированные контролируемые исследования для демонстрации противо-переломной эффективности. Выбор терапии определяется формой остеопороза, степенью потери массы кости, наличием предшествующих переломов костей, скоростью прогрессирования остеопороза.

Длительность лечения первичного остеопороза не менее трех лет, при тяжелом течении - пять лет. В настоящее время имеются данные о 10-летнем применении антирезорбтивной терапии. Максимальный разрешенный срок применения анаболической терапии (терипаратида) - 2 года.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты - стабильные аналоги пирофосфата человека. Устойчивость к разрушению была достигнута благодаря замене атома кислорода в пирофосфате на углерод (P-C-P связь). Благодаря фосфорно-углеродной связи бисфосфонаты не имеют метаболитов в организме человека. Бисфосфонаты обладают высокой тропностью к костному гидроксиапатиту *in vivo* и *in vitro*. Однако в зависимости от строения боковой цепи их антирезорбтивные свойства значительно отличаются, определяя различную дозу и режимы введения препарата. В настоящее время для лечения остеопороза используются аминобисфосфонаты. Аминобисфосфонаты ингибируют фарнезилпирофосфатсинтазу в мевалонатном пути синтеза холестерина, изменяя модификацию целого ряда белков, необходимых для нормальной работы цитоскелета остеокласта.

При поступлении в организм бисфосфонаты находятся в сыворотке крови в течение очень короткого времени, порядка 50% препарата поступает в гидро-ксиапатит, остальное выводится почками. Период полужизни в костной ткани может достигать 10 лет. Бисфосфонаты накапливаются в наиболее метаболически активной костной ткани (в большей степени трабекулярной). При разрушении кости остеокластом бисфосфонат попадает внутрь клетки, значительно сокращая резорбтивную активность остеокласта, его продолжительность жизни, способствует апоптозу. В Российской Федерации для лечения остеопороза доступны следующие бисфосфонаты:

• алендроновая кислота (алендронат•) 70 мг для приема внутрь 1 раз в неделю [оригинальный препарат фосамакс•, сейчас существует множество дженери-ков, а также комбинация алендроновой кислоты (алендроната•) с витамином D в одной таблетке: алендроновая кислота + колекальциферол (фосаванс• и фосаванс форте•)];

• ризедронат 35 мг для приема внутрь 1 раз в неделю [оригинальный препарат ризедроновая кислота (актонель•), в РФ доступен только дженерик - ризе-дроновая кислота (ризендрос•)];

• ибандронат натрия 150 мг для приема внутрь 1 раз в месяц, ибандронат натрия 3 мг для внутривенного введения 1 раз в 3 мес (оригинальный препарат бонвива•);

• золедроновая кислота (Резокластин ФС• 5 мг, Золедронат-тева•) 5 мг для внутривенного введения 1 раз в год (оригинальный препарат акласта•, в РФ доступны дженерики).

Препараты алендроновой кислоты (алендроната•) и золедроновой кислоты (золедронат-тева•), помимо постменопаузального остеопороза, зарегистрированы для лечения остеопороза у мужчин и глюкокортикоидного остеопороза, а также профилактики остеопороза. Золедроновая кислота (золедронат-тева•) зарегистрирован для профилактики новых переломов у пациентов после остеосинтеза по поводу перелома бедра.

Бисфосфонаты для приема внутрь плохо всасываются, обычно усваивается около 1% препарата. Кроме того, при длительном пребывании в пищеводе препараты могут вызывать его раздражение, поэтому их принимают утром строго натощак, запивают целым стаканом простой воды, нельзя наклоняться и принимать пищу в течение 40-60 мин после приема таблетки.

Проведенные исследования убедительно показали, что все бисфосфонаты за 3 года лечения увеличивают МПК поясничных позвонков на 6-8%, а также на 3-5%

повышают МПК в области бедра. Увеличение продолжительности приема бисфос-фонатов позволяет еще увеличить МПК в позвонках, сохранить и стабилизировать МПК в области бедренной кости.

В первом крупном исследовании эффективности аминобисфосфонатов было показано, что применение алендроновой кислоты (алендроната•) позволяло примерно на 50% снизить риск новых переломов позвонков, бедра и других внепозво-ночных переломов у женшин в постменопаузе с переломом позвонка в анамнезе, а также у пациенток со снижением МПК до -2,5 по Т-критерию в шейке бедра. Ризедронат снижал риск переломов позвонков на 40-50% и внепозвоночных переломов на 30-36% у женщин в постменопаузе с предшествующими переломами позвоноков. Ибандронат натрия снижал риск переломов позвонков на 50-62% у женщин в постменопаузе и был эффективен для предупреждения внепозво-ночных переломов в субпопуляции больных с Т-критерием ≤-3,0. Золедроновая кислота исследовалась в большой когорте больных с постменопаузальным остео-порозом (7700 пациентов). Статистической мощности исследования было достаточно, чтобы продемонстрировать эффективность для снижения риска переломов позвонков на 70%, переломов бедра на 40% и внепозвоночных переломов на 25%. Золедроновая кислота эффективна для предупреждения переломов у мужчин и для предупреждения новых переломов у лиц, перенесших остеосинтез по поводу перелома бедра. У пациентов, перенесших перелом бедра, при введении золедро-новой кислоты (золедронат-тева•), как минимум, через две недели после остео-синтеза улучшилась выживаемость на фоне применения золедроновой кислоты по сравнению с плацебо.

Внутривенные инфузии значительно улучшают удобство и комплаентность, особенно у пациентов со сниженной памятью, проблемами с приемом таблеток.

Нежелательные явления при приеме бисфосфонатов минимальны. Таблетированные бисфосфонаты могут вызывать нарушения со стороны верхних отделов ЖКТ, редко эзофагит. При развитии этих нежелательных явлений показан перевод на парентеральные формы введения. Бисфосфонаты для внутривенного введения, особенно золедроновая кислота, могут вызывать гриппоподобную реакцию после введения, редко описаны иридоциклиты.

Главным образом в средствах массовой информации обсуждается связь применения бисфосфонатов и остеонекроза челюсти. При применении этих препаратов для лечения остеопороза случаи остеонекроза челюсти чрезвычайно редки (примерно 1 на 100 000 случаев за год), и прямая связь этого состояния с применением бис-фосфонатов не установлена. При назначении бисфосфонатов на сроки более 5-7 лет описаны редкие случаи атипичных переломов, а также были высказаны подозрения о связи приема бисфосфонатов и развития рака пищевода, которые не подтвердились в большинстве исследований. Следует

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

отметить несколько исследований, продемонстрировавших снижение риска онкологических заболеваний на фоне приема бисфосфонатов, а также снижение риска летальности не только в рандомизированных клинических исследованиях золедроновой кислоты, но и в когортных наблюдательных исследованиях с применением других бисфосфонатов.

Противопоказания к приему бисфосфонатов: гипокальциемия, беременность, возраст до 18 лет, снижение клиренса креатинина менее 30 мл/мин. Бисфосфонаты для приема внутрь противопоказаны при клинически активных язвенных поражениях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Антитело к лиганду рецептора ядерного фактора к-В

Исследования в области патогенеза постменопаузального остеопороза и биологии привлечения остеокластов позволили создать таргетный антирезорбтивный препарат - деносумаб (пролиа•) - моноклональное полностью человеческое антитело к RANKL. Деносумаб вводится подкожно в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес,

что позволяет стойко заблокировать RANKL и предупредить его взаимодействие с рецептором ядерного фактора к-В, ограничив тем самым образование остеокластов и их активность.

Противопереломная эффективность деносумаба была продемонстрирована в исследовании FREEDOM с участием более 7000 человек. Его применение в течение 3 лет позволило снизить риск переломов позвонков на 68%, внепозвоночных переломов на 20% и переломов бедра на 40%. В отличие от бисфосфонатов препарат не накапливается в костной ткани, а циркулирует в крови. Его действие полностью обратимо и не зависит от метаболической активности участков кости в момент введения препарата. Кроме того, в отличие от бисфосфонатов эффекты прироста МПК наблюдаются в течение всего времени применения деносумаба (опыт применения до 8 лет), в том числе в кортикальной кости (бедре и лучевой кости). Противопереломная эффективность препарата сохраняется в течение всего времени применения. Деносумаб зарегистрирован для лечения постменопаузаль-ного остеопороза, остеопороза у мужчин, с такой же ожидаемой эффективностью, как и у женщин в постменопаузе. При прямых сравнениях деносумаба и таблети-рованных бисфосфонатов был продемонстрирован лучший прирост МПК, особенно в кортикальной кости, в том числе лучевой кости, и более выраженное подавление маркеров костного разрушения на фоне подкожных инъекций деносумаба по сравнению с таблетками бисфосфонатов.

Деносумаб не влияет на функцию почек в отличие от бисфосфонатов и поэтому может применяться для лечения остеопороза при любой СКФ. Однако деносумаб так же, как и бисфосфонаты, противопоказан при гипокальциемии, не исследовался у беременных и кормящих женщин и у детей.

Переносимость деносумаба хорошая. В ходе исследований наблюдалось повышение риска гипокальциемии на фоне приема препарата по сравнению с плацебо. Риск гипокальциемии выше у пациентов с дефицитом витамина D и тяжелыми нарушениями функции почек. Имелось небольшое повышение риска инфекций, в том числе редко тяжелых инфекций подкожно-жировой клетчатки. По мере увеличения длительности применения деносумаба описаны единичные случаи остеонекроза челюсти и атипичных переломов. Уже в постмаркетинговых исследованиях отмечено несколько случаев анафилаксии (5 на 1,2 млн пациентов в год). Ни одной тяжелой реакции не было, анафилактические реакции купировались введением антигистаминных препаратов, реже требовали приема глюкокорти-коидов. Следует отметить, что в ходе основного исследования было обнаружено снижение риска падений и, как следствие, ушибов на фоне применения деносумаба по сравнению с плацебо.

Препарат паратиреоидного гормона

Механизм действия ПТГ - стимуляция костеобразования за счет усиления превращения преостеобластов в остеобласты и улучшения функции остеобластов, удлинение периода их жизни при интермиттирующем применении малых доз ПТГ. Анаболический эффект терипаратида позволяет стимулировать костное ремоделирование и моделирование, т.е. образование новой костной ткани.

Для лечения постменопаузального и сенильного остеопороза у женщин и мужчин применяют N-концевой фрагмент молекулы ПТГ, содержащий первые 34 аминокислоты, - терипаратид. Терипаратид (форстео•) применяется подкожно в дозе 20 мкг ежедневно, выпускается в пенфиле, встроенном в ручку-инжектор, что делает процедуру инъекций доступной для самостоятельного введения пациентом. Хранить препарат необходимо в холодильнике в течение всего срока применения.

Терипаратид продемонстрировал достоверное снижение как переломов тел позвонков (на 65%), так и внепозвоночных переломов (на 53%) за 18 мес лечения

у женщин в постменопаузе с вертебральными переломами в анамнезе. Терипаратид обеспечивает выраженный прирост МПК до 10-13% в поясничных позвонках и 5-7% в бедре за 18 мес терапии.

Ввиду высокой стоимости по сравнению с другими препаратами для лечения остеопороза терипаратид может назначаться пациентам с установленным тяжелым остеопорозом (2 и более низкотравматичных перелома позвонков) независимо от МПК у женщин в постменопаузе, рекомендован для лечения остеопороза у мужчин, в том числе идиопатического и на фоне гипогонадизма, и более эффективен, чем алендроновая кислота (алендронат•), для лечения глюкокортикоидно-го остеопороза.

Оправдано назначение терипаратида при неэффективности предшествующей терапии остеопороза.

Нет оснований рекомендовать комбинированное лечение терипаратидом и бис-фосфонатами. Возможна комбинация терипаратида и деносумаба, что позволяет добиться большей прибавки МПК. После лечения терипаратидом эффективно назначение антирезорбтивной терапии. Длительность лечения терипаратидом ограничена 2 годами, 1 курс лечения.

Противопоказания к применению терипаратида: гиперкальциемия, болезнь Педжета, необъяснимое повышение ЩФ, остеогенная саркома, незакрытые зоны роста, облучение скелета в анамнезе, беременность или кормление грудью, злокачественная онкологическая патология костной ткани или метастазы в кость, аллергическая реакция к терипаратиду или компонентам растворителя.

Стронция ранелат

Стронция ранелат (бивалос•) продемонстрировал эффективность для снижения риска переломов позвонков (-41%) и внепозвоночных переломов (-16%) за 3 года терапии. При первичном анализе данных эффективности препарата для снижения риска переломов бедра продемонстрировано не было, однако в субпопуляции пациентов в возрасте старше 74 лет с выраженным остеопорозом в области шейки бедра (Т-критерий в шейке бедра ≤-3,0) было отмечено снижение риска переломов бедра. Важно понимать, что при применении стронция ранелата МПК, измеренная с помощью рентгеновской денситометрии или других рентгенологических методов, не является истинной и требует перерасчета на содержание стронция в кости, которое

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

пропорционально длительности лечения. Прямая линейная зависимость была найдена между содержанием стронция в кости и прибавкой МПК и содержания минерала кости. Именно уплотнение и утяжеление кости за счет содержания стронция было предложено в качестве одного из объяснений механизма действия препарата. По аналогии с кальцием стронций, вероятно, оказывает влияние на кальций-чувствительные рецепторы.

В настоящее время применение стронция ранелата (бивалос•) значительно ограничено ввиду появившейся достоверной информации о повышении риска инфаркта миокарда (на 62%), тромбоза (на 50%) и тромбоэмболии, а также тяжелых кожных реакций с высоким риском летальности. В популяционном исследовании в Дании было получено повышение риска летальности на фоне применения стронция ранелата.

Согласно официальному документу Европейского медицинского агентства, стронция ранелат (бивалос•) не должен быть рекомендован пациентам с установленной ИБС, цереброваскулярной болезнью, патологией периферических артерий, плохо контролируемой гипертензией и должен быть отменен при развитии сердечно-сосудистой патологии. Стронция ранелат противопоказан у пациентов с тромбозами и тромбоэмболиями в анамнезе, а также у пациентов с факторами риска тромбообразования. Назначение этого препарата требует наблюдения

за кожными покровами, особенно в течение первых 6-8 нед терапии, стронция ранелат должен быть отменен в случае появления любой сыпи в связи с возможностью развития тяжелой реакции гиперчувствительности. **Симптоматическая терапия**

Боль в спине - частый симптом остеопороза, снижающий двигательную активность пациента и качество его жизни. Для уменьшения болей используют анальгетики, НПВС, а также мышечные миорелаксанты (тизанидин, толперизон), так как в генезе боли при остеопорозе имеет значение и спазм параспинальных мышц. В настоящее время препараты кальцитонина (миакальцик, алостин, вепрена) не применяются для длительного лечения остеопороза (малая эффективность и небольшое повышение риска онкологических заболеваний), но ввиду умеренного влияния на снижение болей в спине при компрессии позвонков могут использоваться 1-2 мес как средство симптоматического лечения (в инъекциях по 100 МЕ или спрее в нос по 200 МЕ).

Ортезы (корсеты), лечебная физкультура - см. «Немедикаментозное лечение».

Хирургические вмешательства

Хирургическое лечение показано при осложнении остеопороза - периферических переломах, требующих оперативной коррекции. В ряде случаев при компрессионных переломах тел в остром периоде позвонков выполняют кифопластику или ветебропластику, что может обладать обезболивающим эффектом. Важно помнить, что хирургические вмешательства не излечивают пациента от остеопо-роза и не предупреждают новые низкотравматичные переломы, поэтому в дополнение к ним всегда требуется медикаментозная терапия.

Примерные сроки нетрудоспособности

Остеопороз без переломов не снижает трудоспособность. При возникновении переломов костей сроки временной нетрудоспособности зависят от вида перелома, способа его лечения и времени консолидации и реабилитации, возраста пациента и могут составлять от 4 нед до 8 мес. При множественных компрессионных переломах тел позвонков, переломах проксимального отдела бедренной кости в 70-90% случаев наступает стойкая утрата трудоспособности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза - применение моноклональных человеческих антител к RANKL (деносумаб) // Остеопороз и остеопатии. - 2011. - №2. - С. 19-22.

2. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты: мифы и реальность // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. - 2010, сентябрь. - С. 52-58.

3. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения // Остеопороз и остеопатии. - 2013 (№2). - С. 32-40.

4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз - от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии 20-21 века // Проблемы эндокринологии. - 2011. - Т. 57. - С. 35-45.

5. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Роль и место бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза: 10-летний опыт применения алендроната // Остеопороз

и остеопатии. - 2005. - №1. - С. 20-30.

6. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу: диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. - М.: ГЭОТАР-

Медиа, 2005.

7. Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-

социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) // Остеопороз и остеопатии. - 2002. - №1. - С. 8-11.

8. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Аникин С.Г. и др. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди городского населения России // Остеопороз и остеопатии. - 1999. - №3. - С. 2-6.

9. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Мылов Н.М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. - 1997. - №3. - С. 20-27.

10. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX (ретроспективное исследование) // Альманах клинической медицины. -

2014. - С. 50-55.

11. Скрипникова И.А., Рожинская Л.Я. Применение дженериков - способ повышения приверженности лечению остеопороза // Остеопороз и остеопатии. - 2010. -

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

№3. - С. 36-40.

12. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И.: Результаты применения золедроновой кислоты в лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. - 2008. - №2. - С. 25-28.

13. Watts N.B., Bilezikian J.P., Camacho P.M., Greenspan S.L., Harris S.T., Hodgson S.F., Kleerekoper M., Luckey M.M., McClung M. R., Pollack R.P., Petak S.M. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. // Endocr. Pract. - 2010. - Vol. 16, suppl. 3. - P. 1-37.

14. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. -

2004. - Vol. 14. - P. 704-1712.

15. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A., Cosman F., Lakatos P., Leung P.C. et. al. Once-Yearly Zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol. 356. - P. 1809-1822.

16. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C., Ensrud K., Musliner T. et. al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Interventional Trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2000. - Vol. 85. - P. 4118-4124.

17. Blake G.M., Lewiecki E.M., Kendler D.L., Fogelman I. A review of strontium ranelate

and its effect on DXA scans // J. Clin. Densitom. - 2007. - Vol. 10. - P. 113-119.

18. Bonaiuti D., Shea B., Iovine R. et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women // Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Musculoskeletal Injuries Group trials register (update 27.02.2002).

19. Cacoub P,, Descamps V., Meyer O., Speirs C., Belissa-Mathiot P., Musette P. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate //

Osteoporos. Int. - 2013. - Vol. 24. - P. 1751-1757.

20. Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A., Felsenberg D., Huss H., Gilbride J., Schimmer R.C., Delmas P.D. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis //

J. Bone Miner. Res. - 2004. - Vol. 19. - P. 1241-1249.

21. Cummings S.R., Martin J.S., McClung M. R., Siris E.S., Eastell R., Reid I.R., Delmas P., Zoog H.B., Austin M., Wang A., Kutilek S., Adami S., Zanchetta J., Libanati C., Siddhanti S., Christiansen C., for the FREEDOM Trial: Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis // N. Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 361. -

P. 756-765.

22. Dobnig H., Sipos A., Jiang Y., Fahrleitner-Pammer A., Ste-Marie L.G., Gallagher J.C., Pavo I., Wang J., Eriksen E.F. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy // J. Clin.

Endocrinol. Metab. - 2005. - Vol. 90. - P. 3970-3977.

23. European Medicines Agency Press Office. EMEA recommends changes in the product Information for Protelos/Osseor due to the risk of severe hypersensitivity reactions.

EMEA/417458/2007.

24. European Medicines Agency.: Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor

(strontium ranelate) 25 April 2013 EMA/258269/2013.

25. European Medicines Agency: Questions and answers on the review of Protelos and

Osseor (strontium ranelate) 15 March 2012 EMA/18304/2012.

26. Genant H.K., Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research // Osteoporos. Int. - 2003. - Vol. 14, suppl. - P. 43-55.

27. Kanis J. A, McCloskey E. V., Johansson H., Cooper C., Rizolli R., Reginster R., on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF).: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos. Int. -

2013. - Vol. 24. - P. 23-57.

28. Kanis J.A., on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical report. University of Sheffield, UK,

WHO Collaborating Centre, 2008.

29. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk // Lancet. -

2002. - Vol. 359. - P. 1929-1936.

30. Lesnyak O, Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitsina O., Ganert O., Romanova M., Khodirev V, Johansson H., McCloskey E., Kanis J.A. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model // Arch. Osteoporos. - 2012 Dec. -

Vol. 7 (1-2). - P. 67-73.

31. Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C., Hanley D.A., Barton I., Broy S.B., Licata A., Benhamou L., Geusens P., Flowers K., Stracke H., Seeman E.: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture // JAMA. - 2001. - Vol. 285. - P. 320-323.

32. McClung M. R., Martin J.S., Miller P.D., Civitelli R., Bandeira F., Omizzo M., Donley D.W., Dalsky G.P., Eriksen E.F. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in

increasing bone mass //Arch. Intern. Med. - 2005. - Vol. 165. - P. 1762-1768.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

33. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R., Prince R., Gaich G.A., Reginster J.Y., Hodsman A.B., Eriksen E.F., Ish-Shalom S., Genant H.K., Wang O., Mitlak B.H.: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 35. - P. 1434-1441.

34. Saag K.G., Zanchetta J.R., Devogelaer J.P., Adler R.A., Eastell R., See K., Krege J.H., Krohn K,, Warner M.R. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of randomized, double-blind, controlled trial // Arthritis Rheum. - 2009. - Vol. 60. - P. 3346-3355.

35. Stepan J.J. Strontium ranelate: in search for the mechanism of action // J. Bone Miner. Metab., punlished online 09 August 2013.

СИНДРОМ ОСТЕОМАЛЯЦИИ

Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Остеомаляция (размягчение костей) - системное заболевание скелета, которое характеризуется нарушением минерализации или дефектной минерализацией вновь образованного костного матрикса у взрослых.

Количество остеоида при остеомаляции может быть нормальным или повышенным, но его минерализации не происходит. Развитие остеомаляции у взрослых, как правило, не приводит к деформациям конечностей из-за накопленного ранее минерального компонента.

Рахит - аналогичное состояние у детей - приводит к дефектам минерализации хряща, в том числе и в области эпифизарных ростовых пластинок, что вызывает задержку роста и деформацию костей.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Ремоделирование костей постоянно происходит в трабекулах и на костных поверхностях, обращенных к гаверсовым каналам. Остеокласты разрушают участок костной ткани, затем полости заполняются активированными остеобластами. Образование новой кости происходит в два этапа:

• остеобласты производят органический матрикс (остеоид);

• матрикс созревает: сначала в матриксе откладывается аморфный фосфат кальция, затем он превращается в кристаллы гидроксиапатита.

Дефекты минерализации при остеомаляции возникают из-за недостатка одного или более необходимых для этого факторов. Достаточная концентрация кальция и фосфатов во внеклеточной жидкости и достаточная активность ЩФ - необходимое условие для поглощения кальция и фосфора костью.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

• **Бессимптомная форма** - наличие снижения МПК по результатам рентгеновских обследований.
• **Манифестная форма** - мышечная слабость, диффузные боли в костях и болезненность при пальпации в проекции костей.

◊ **Мышечная слабость** чаще возникает в проксимальных отделах конечностей, сочетается с мышечной атрофией, гипотонией и дискомфортом при движениях, что приводит к «утиной» походке.

◊ В ряде случаев появляются боли в мышцах, теряется способность к самостоятельному передвижению.

◊ **Костные боли** наиболее выражены в пояснично-крестцовой области, костях таза и нижних конечностей. Боли тупые и ломящие, усиливаются при движениях и ношении тяжестей.

◊ **Переломы** возникают при незначительной травме или без таковой. Наиболее типичные локализации переломов - ребра, позвонки и длинные трубчатые кости.

◊ У взрослых деформации скелета - искривление позвоночника, деформации грудной клетки и таза встречаются при тяжелом и длительном течении остеомаляции.

ЭТИОЛОГИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ. ПРИНЦИПЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Наиболее часто остеомаляция развивается вследствие дефицита витамина D любой этиологии, а также нарушений его метаболизма, что приводит к дефициту кальция и сопровождается постоянной или транзиторной гипокальциемией. В ряде случаев остеомаляция развивается на фоне дефицита фосфора - фосфо-пенические формы остеомаляции. Эти состояния чаще связаны с генетическими дефектами, изменением метаболизма фактора роста фибробластов 23 или его корецептора Клото, а также могут быть обусловлены наследственной патологией почек. Отдельно можно выделить нарушения минерализации, связанные с токсическими поражениями скелета и нарушением функции ЩФ. Этиологическая классификация остеомаляции и основные лабораторные признаки дифференциальной диагностики сведены в табл. 16.9.

АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

• Обращают внимание на длительность заболевания, наличие переломов, не связанных со значительной травмой (особенно ребер, позвонков и длинных трубчатых костей).

• При осмотре можно выявить болезненность при пальпации по ходу костей, мышечную слабость в проксимальных отделах конечностей, атрофию мышц, искривление позвоночника, деформации грудной клетки и таза (особенно при длительном течении заболевания).

Таблица 16.9. Этиологическая классификация остеомаляции. Основные лабораторные признаки дифференциальной диагностики

Причина	Кальций	Фосфор	25 (OH) D	1,25 (OH) $_2$D	ПТГ	Другое
Гипокальциемия (нарушения со стороны витамина D)						
Дефицит витамина D	~↓	~↓	↓	±↑	↑	

https://t.me/medicina_free

Патология печени	↓	↓	↓		N (↑)	
Патология почек	↓	↑	N ↓	↓	tt	
Дефицит 1-альфа гидрокси-лазы (витамин D-зависимый рахит типа 1)	↓	↓	N	↓↓	↑	
Резистентность к витамину D (витамин D-зависимый рахит типа 2)	↓	↓	N	↑↑	↑	
Гипофосфатемия (повышение функции фактора роста фибробластов 23)						
X-связанный гипофосфат-ный рахит (PHEX мутация) Аутосомно-доминантный гипофосфатный рахит (фибробласты-23-мутация) Аутосомно-рециссивный гипофосфатемический рахит (DMP-1 мутация) Избыток KLOTHO (klotho мутация) Онкогенная остеомаляция (секреция фактора роста фибробластов 23)	± ↓	↓	N	Ниже ожидаемого	± ↑	↑ фактор роста фибро-бластов 23
Гипофосфатемия (другие нарушения, приводящие к снижению фосфора)						
Наследственный гипо-фосфатемический рахит с гиперкальциурией (NaPi2C мутация)	N	↓	N	↑	N	↑Са в моче
Потеря фосфора с мочой (синдром Фанкони, болезнь Дента, отравление тяжелыми металами, отравление кадмием)	N	↓	N	N	N	
Избыточное потребление антацидов	N	↓	N	±↑	N	
Токсическая остеомаляция						
Фториды	N	N	N	N	N	
Этидронат	N	±↑	N	N	N	
Алюминий парентерально	N	N	N	±↓	N	
Иматиниб	±↓	↓	±↓	N	↑	
Другие причины остеомаляции						
Гипофосфатазия	N	N	N	N	N	↓↓ЩФ
Ацидоз	N	N	±↓	N	N	↓бикар-бонат

~ Изменение минимально; ↑ повышен; ↓ понижен; ± бывают варианты.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности лабораторной диагностики сведены в табл. 16.9. При дефиците витамина D у взрослых в ряде случаев не наблюдается изменений уровня кальция в сыворотке крови, но, согласно ранее проведенным исследованиям, при содержании уровня витамина D менее 20 нг/мл, а по некоторым исследованиям менее 30 нг/мл могут наблюдаться нарушения минерализации остеоида. Тяжелые нарушения минерализации выявляются практически у всех пациентов при уровне витамина D 10 нг/мл (25 нмоль/л) и ниже. Эти нормы отработаны для определения витамина D методами иммуноферментного анализа и электрохемилюминес-центного анализа.

• **Гистоморфометрическое исследование** позволяет оценить скорость костеобразования и кальцификации. Для этого применяют двойную тетра-циклиновую метку.

• Флюоресцирующий тетрациклин откладывается в зоне минерализации. Оценить скорость обновления кости можно, изучая костный биоптат (берут из крыла подвздошной кости после двух курсов приема этого антибиотика, проведенных с интервалом в несколько дней): измеряют расстояние между двумя зонами отложения тетрациклина во фронте минерализации. У здоровых взрослых людей скорость обновления кости около 1 мкм в день.

• При остеомаляции расстояние между двумя тетрациклиновыми метками уменьшается, а также появляется неминерализованный матрикс в виде остео-идной полоски шириной более 15 мкм.

• **Рентгенологическое исследование.**

◊ **Остеопения** (снижение МПК) и **утончение кортикального слоя**

костей - наиболее частые, но неспецифические симптомы. ◊ Более специфичные проявления.

- Изменения тел позвонков. Неадекватная минерализация остеоида и рассасывание вторичных трабекул объясняет размытость трабеку-лярного рисунка тел позвонков (впечатление плохого качества рентгенограммы). При прогрессировании заболевания появляется вогнутость краев, вплоть до образования «рыбьих» позвонков - диски становятся большими и двуконтурными. Можно обнаружить компрессионные переломы, но они более характерны для остеопороза.

- Зоны Лоозера (лоозеровские псевдопереломы, зоны Милкмана- Лоозера, синдром Милкмана) - наиболее характерный рентгенологический симптом остеомаляции - трещины или узкие линии, пропускающие рентгеновские лучи, их края склеротически изменены, а ширина - 2-5 мм. Обычно они располагаются билатерально и симметрично, перпендикулярно кортикальному краю кости.

- Часто их обнаруживают в области шейки и медиальной части диафиза, около большого вертела бедренной кости, в лонной и седалищной костях, реже - в лопатках, ключицах, ребрах, локтевых и плюсневых костях.

- Псевдопереломы можно обнаружить при сканировании костей, где они проявляются в виде «горячих» пятен. ◊ Признаки вторичного гиперпаратиреоза (встречаются редко) - субпе-

риостальная резорбция концевых фаланг, костные кисты и резорбция дис-

тальных отделов трубчатых костей (ключиц, плечевых костей).

ЛЕЧЕНИЕ

Основные цели лечения - устранение дефицита витамина D, ликвидация гипофосфатемии и гипокальциемии.

https://t.me/medicina_free

Применяют колекальциферол и активные метаболиты витамина D (альфакаль-цидол, кальцитриол). Препараты кальция добавляют при дефиците его потребления или всасывания, при гипокальциемии. При гипофосфатемии показаны препараты фосфора.

• **Остеомаляция, связанная с дефицитом потребления витамина D и кальция.**

• Для оптимизации мышечных функций и поддержания МПК необходимая концентрация в крови 25 (OH) D не менее 75 нмоль/л (30 нг/мл).

◊ Для лечения остеомаляции при уровне витамина D менее 20 нг/мл применяют лечебные дозы колекальциферола: 50 000 ME в неделю 6-8 нед или при уровне витамина D 21-30 нг /мл эта же доза на 4 нед.

◊ Элементарный кальций в составе преимущественно кальция карбоната используют при гипокальциемии или ее симптомах.

◊ Иногда применяют кальцитриол или альфакальцидол, но они не имеют преимуществ при лечении этой формы остеомаляции.

• **Дефицит витамина D, связанный с синдромом мальабсорбции:** аль-факальцидол или кальцитриол в дозах, не вызывающих гиперкальциемию и гиперкальциурию (1-2 мкг/сут).

• Остеомаляция на фоне гипопаратиреоза и псевдогипопаратиреоза: альфа-кальцидол или кальцитриол (1-3 мкг/сут).

• **ХПН и почечный канальцевый ацидоз:** альфакальцидол или кальцитриол, дозу подбирают индивидуально (начинают с 0,25 мкг/сут) под контролем содержания ионизированного кальция и фосфора в крови.

• **Лекарственно-обусловленная остеомаляция.**

◊ Противосудорожные препараты: для лечения используют:

- витамин D - 4000 ME ежедневно или альфакальцидол, или кальцитри-ол - 1-2 мкг постоянно.

◊ Колестирамин (снижает всасывание кальция и витамина D в кишечнике) вызывает остеомаляцию (как при синдроме мальабсорбции), препарат отменяют и назначают колекальциферол, альфакальцидол или кальци-триол.

• **Остеомаляция из-за применения защитных кремов** от солнца: лечение как при пищевом дефиците витамина D, возможна инсоляция (10-20 мин/ сут).

• **Витамин D-зависимый и наследственный витамин D-резистентные рахиты** (PDDR и HVDDR).

◊ Постоянная терапия активными метаболитами витамина D в дозах 1-3 мкг в сутки при PDDR, а при HVDDR - в больших дозировках.

◊ Инфузии препаратов кальция (иногда) для коррекции нарушенного всасывания кальция в условиях резистентности к витамину D.

◊ Для гипофосфатемических форм остеомаляции, а также для гипофосфата-зии разрабатывается патогенетическое лечение.

◊ Для компенсаций нарушений фосфорного обмена при гипофосфатемии в ряде случаев используются препараты фосфора (внутривенно натрия фосфат или калия фосфат[43] при уровне фосфора менее 0,8 нмоль/л в дозах 0,08 ммоль/кг (2,5 мг/кг) до 0,16 ммоль/кг (5 мг/кг) в течение 6 ч или в таблетках 1000-2000 мг (32-64 ммоль/л) фосфора в день 7-10 дней), активные метаболиты витамина D: альфакальцидол, кальцитриол в высоких дозах.

◊ Для пациентов с гипофосфатемией, связанной с повышением уровня фактора роста фибробластов-23, оправдано применение моноклональ-

ных человеческих антител к фактору роста фибробластов-23. В рандомизированном клиническом исследовании с участием 38 пациентов с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом, который традиционно считается витамин D-резистентным, применение антител к фибробла-сту-23 (KRN23 0,1-1,0 мг/кг подкожно) было эффективным для нормализации уровня фосфора в сыворотке крови, снижения фосфатурии, повышения уровня D-гормона и приводило к значительному улучшению состояния. В РФ препарат пока недоступен. • **Для лечения гипофосфатазии** в настоящее время разработан препарат заместительной терапии асфотаза альфа[A](аналог ЩФ), проходят многоцентровые клинические исследования. В РФ препарат пока недоступен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carpenter T.O., Imel E.A., Ruppe M.D., Weber T.J., Klausner M.A., Wooddell M.M., Kawakami T., Ito T., Zhang X., Humphrey J., Insogna K.L., Peacock M. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia // J. Clin. Invest. - 2014 Apr 1. - Vol. 124 (4). - P. 1587-1597. - doi: 10.1172/JCI72829. Epub 2014 Feb 24.

2. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism / Ed. M. J.

Favus. - 6th ed. - ASBMR, 2006.

3. Alon U.S. Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets // Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism / Ed. M.J. Favus. - 6th ed. - ASBMR,

2006. - P. 342-345.

4. Whyte M.P. Hypophosphatasia // Ibid. - P. 351-353.

5. Prié D., Huart V., Bakouh N., Planelles G., Dellis O., Gérard B. et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-

phosphate cotransporter // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 347. - P. 983-991.

6. Yeung S.J., McCutcheon I.E., Schultz P., Gagel R.F. Use of long-term intravenous phosphate infusion in the palliative treatment of tumor-induced osteomalacia // J. Clin.

Endocrinol. Metab. - Feb 2000. - Vol. 85 (2). - P. 549-555.

7. Lederer E., MD, Batuman V. Hypophosphatemia Treatment & Management Medscape,

2014. - P. 11-18.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

8. Whyte M.P., McAlister W.H., Patton L.S. et al. (December 1984). «Enzyme replacement therapy for infantile hypophosphatasia attempted by intravenous infusions of alkaline phosphatase-rich Paget plasma: results in three additional patients» // J. Pediatr. - 1984. -

Vol. 105 (6). - P. 926-933.

9. Nanes M.S. Phosphate wasting and fibroblast growth factor-23 // Curr. Opin.

Endocrinol Diabetes Obes. - 2013 Dec. - Vol. 20 (6). - P. 523-523.
10. Kitanaka S. [Updates on rickets and osteomalacia: vitamin D dependency] // Clin.

Calcium. - 2013 Oct. - Vol. 23 (10). - P. 1437-1443.

11. Fukumoto S. Diagnostic Modalities for FGF23-Producing Tumors in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia // Endocrinol. Metab. (Seoul). - 2014 Jun. - Vol. 29 (2). -

P. 136-143. - doi: 10.3803/EnM. 2014.29.2.136.

12. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A.,

Heaney R. P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, treatment, and prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // JCEM. - 2011. - Vol. 96. -

P. 1911-1930.

13. Holick M.F. Vitamin D deficiency // N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol. 367. - P. 266-

281.

14. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D // Am. J. Physiol. Renal Physiol. -

2005. - Vol. 289. - F8-F28.

15. Rosen C.J., Adams J.S., Bikle D. D., Black D.M., Demay M.B., Manson J. E., Murad M.H., Kovacs C.S.: The Nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society Scientific Statement //

Endocr. Rev. - 2012. - Vol. 33. - P. 456-492.

БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА

Пигарова Е.А.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Болезнь Педжета костей (деформирующий остеит, деформирующая остеоди-строфия) - хроническое локализованное заболевание скелета, характеризуется нарушением костного ремоделирования, формированием в костях очагов повышенной резорбции и последующим замещением их избыточным количеством неполноценной кости.

КОД ПО МКБ-10

• M88 Болезнь Педжета (костей) [деформирующий остеит]. ◊ M88.0 Поражение черепа при болезни Педжета. ◊ M88.8 Поражение других костей при болезни Педжета. ◊ M88.9 Болезнь (костей) Педжета неуточненная.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Болезни Педжета подвержены как мужчины, так и женщины, но несколько чаще страдают мужчины. Вероятность заболевания увеличивается с возрастом, и манифестация редко наступает в возрасте до 40 лет. Распространенность колеблется от 0,7 до 7%.

Наиболее часто диагностируют это заболевание в Англии (4,6%), особенно в графстве Ланкашир (6,3-8,3%), во Франции (2,4%), реже - в Ирландии (1,3%), Германии и Испании (0,5%). В некоторых этих странах в последние годы отмечается снижение заболеваемости болезнью Педжета. Существуют значительные географические различия в распространенности заболевания, поэтому эпидемиологические данные по другим странам нельзя полностью переносить на Россию. В России же точная распространенность неизвестна, поскольку заболевание редко диагностируют в связи с недостаточной информированностью врачей первичного звена о клинических проявлениях болезни.

ЭТИОЛОГИЯ

Природа заболевания не установлена.

Генетические факторы. У 5-40% пациентов с болезнью Педжета можно проследить семейный анамнез заболевания, с аутосомно-доминантным типом наследования. Болезнь Педжета генетически гетерогенна. Заболевание развивается при мутациях генов TNFRSF11A (локализация гена 18q22.1, кодирует белок-рецептор ядерного фактора κ-B, играющий важную роль в образовании остеокластов) и SQSTM1 (5q35, кодирует полипептид, важный для метаболизма белка-рецептора ядерного фактора κ-B). При проведении секвенирования генома (GWAS) установлено также значение ряда локусов (1p13, 7q33, 8q22, 10p13, 14q32, 15q24 и др.), предрасполагающих к развитию заболевания, что позволило предположить мутации в генах CSF1 и TM7SF4, продукты которых играют важную роль в дифференциации и функции остеокластов.

Вирусы. Некоторые авторы связывают развитие заболевания с парамиксови-русной инфекцией. Также придают значение вирусам кори и собачьей чумы.

ПАТОГЕНЕЗ

В ранней фазе болезни преобладает остеокластическая костная резорбция. Это происходит вследствие появления аномальных остеокластов. Они крупнее, чем нормальные клетки, и содержат значительно больше ядер (до 100 на клетку).

В рентгенологической картине преобладают литические клиновидные или дискообразные поля в длинных трубчатых костях или очаги остеопороза в черепе. В ответ на резко увеличенную резорбцию костной ткани происходит усиленное образование новой кости, но образуется неполноценная кость, коллагеновые фибриллы которой расположены хаотично (так называемая «мозаичная волокнистая кость»). Костный мозг инфильтрирован фиброзной тканью и многочисленными кровеносными сосудами, что приводит к гиперваскуляризации кости. Костный матрикс, как правило, минерализован, но в областях поражения встречаются и слабо

https://t.me/medicina_free

минерализованные участки. Со временем участки с повышенным количеством костных клеток могут уменьшаться - замещаться участками склероза.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Доклиническая стадия. При биохимическом анализе крови, выполненном по различным поводам, можно обнаружить повышение активности ЩФ.

Клиническая стадия отличается выраженным разнообразием проявлений и развивается у 10% пациентов. Различают монооссальную и полиоссаль-ную формы. Поражение костей при полиоссальной форме чаще асимметрично. Наиболее часто поражаются тазовые, бедренные, большеберцовые кости, позвонки и кости черепа.

Симптомы и осложнения

Многие пациенты с болезнью Педжета не имеют каких-либо проявлений заболевания, а диагностика происходит по рентгеновским снимкам, костной сцинти-графии, проводимым по другим клиническим основаниям или при обнаружении повышенного уровня ЩФ при биохимическом анализе крови.

При манифестной форме заболевания можно выявить несколько основных симптомов.

• **Боль в костях.** Боль при болезни Педжета встречается у меньшинства пациентов и обычно бывает умеренной или средней интенсивности, может усиливаться ночью. Чаще всего страдают кости таза, позвоночника, черепа, бедра и большеберцовые кости. Может поражаться как одна кость, так и несколько.

• **Деформация костей.** Костные деформации являются отличительным признаком болезни Педжета и проявляются увеличением размера и/или изменением формы кости. Вблизи очагов поражения может определяться припухлость, покраснение и местное повышение температуры кожи за счет увеличения кровотока в кости. При локализации процесса в длинных костях чаще поражаются проксимальные отделы с прогрессированием патологического процесса дис-тально. При поражении костей свода черепа характерно увеличение размеров головы (с деформаций или без нее), могут беспокоить головные боли.

• **Вторичный остеоартроз** суставов, прилежащих к патологическому очагу.

• **Переломы костей** могут происходить при минимальной травме, вследствие ослабления костной ткани активным ремоделированием с формированием остеоидного маткрикса нарушенной структуры. Переломы в длинных трубчатых костях имеют поперечный характер, что может отражать низкое качество коллагенового матрикса.

• **Неопластическая дезорганизация** и малигнизация пораженных участков костей с развитием остеосарком или других видов сарком (редкое осложнение - менее 1%). Доброкачественные гигантоклеточные опухоли могут также развиваться в костях при болезни Педжета, но даже реже, чем саркомы.

• **Неврологические осложнения.** Самое частое неврологическое осложнение - глухота. Ранее считалось, что она развивается из-за сдавления

нервной ткани разросшимися участками пирамиды височной кости в области прохождения в ней предверно-улиткового нерва, но по современным представлениям причиной является повреждение структур самой улитки. При вовлечении в патологический процесс костей черепа также могут поражаться и другие черепно-мозговые нервы. Несмотря на частое поражение позвоночника, редко встречается стеноз позвоночного канала, симптомами которого могут быть параили квадриплегия, которые чаще всего обратимые, в связи с чем их развитие связывается скорее с сосудистым обкрадыванием, чем с неврологической компрессией.

• **Гиперкальциемия.** Повышение кальция в крови при болезни Педжета встречается нечасто и в основном ограничено случаями иммобилизации при распространенной форме заболевания, но может быть и следствием сопутствующего ПГПТ.

Приведенные клинические проявления приводят к значительному снижению качества жизни больных.

ДИАГНОСТИКА

Заболевание диагностируют плохо, поэтому больные часто не получают адекватного лечения. Обычная продолжительность болезни до установления точного диагноза - 4-9 лет.

Особенное внимание необходимо уделять пожилым больным с необъяснимыми болями в костях и суставах. Для исключения болезни Педжета в этих случаях рекомендуют выполнить рентгенографию костей и исследование активности ЩФ сыворотки крови.

Болезнь Педжета следует исключать у больных с необъяснимым повышением активности ЩФ сыворотки крови, а также при обнаружении специфической картины поражения костей при рентгенологическом исследовании.

Анамнез

При подозрении на болезнь Педжета прежде всего анализируют анамнез и результаты осмотра пациента. При сборе анамнеза обращают внимание на наличие:

• заболеваний с подобными болезни Педжета симптомами у родственников;

• жалобы на увеличение размеров головы, головные боли, снижение слуха.

Физикальное обследование

Необходимо обратить внимание на местное повышение температуры, болезненность, припухлость или деформации в области периферических костей, черепа или позвоночника.

Лабораторные исследования

Отмечается повышение маркеров костного метаболизма. Наиболее широко доступно определение общей ЩФ в сыворотке крови. Повышение данного показателя хорошо коррелирует с распространенностью костных проявлений болезни Педжета при рентгенографии или сцинтиграфии скелета, а его нормализация - с эффективностью лечения бисфосфонатами.

https://t.me/medicina_free

Применение более специфичных маркеров костного метаболизма обосновано при нарушении функции печени или желчевыводящих путей, поскольку в этих случаях уровни общей ЩФ могут завышаться ЩФ печеночного генеза. Также специфические костные маркеры информативны у пациентов с рентгенологиче-ски/сцинтиграфически подтвержденной болезнью Педжета, но без повышения ЩФ. Наиболее чувствительным маркером костеобразования из специфических является N-концевой пропептид коллагена 1-го типа. Определение костной ЩФ

может быть сопряжено с 20% перекрестной реакцией антител с общей ЩФ. Маркеры костной резорбции [С-терминальный телопептид коллагена 1-го типа (β-кросслапс), N-терминальный телопептид коллагена 1-го типа] хуже в сравнении с маркерами костеобразования отражают активность болезни Педжета, но быстрее реагируют при лечении бисфосфонатами.

Инструментальные исследования Рентгенография

• На краниограммах можно видеть увеличение размеров, характерную «ватную» структуру костей свода черепа, признаки повышения внутричерепного давления.

• В трубчатых костях и костях таза - увеличение и расширение костей, утолщение кортикального слоя, грубая трабекулярная перестройка, поля лизиса и склероза, деформации костей и патологические переломы. Редко - саркоматозные изменения пораженных участков.

Сканирование скелета с технецием - наиболее чувствительный метод выявления очагов высокого костного обмена при болезни Педжета. Сканографическая картина не специфична, она может быть сходна с таковой при костных метастазах, но при установлении диагноза сканирование костей в динамике может быть полезно для оценки эффективности лечения.

КТ и МРТ не обязательные методы при установлении диагноза болезни Педжета. КТ полезна при оценке переломов, когда рентгенография не дает четкого ответа об их наличии. МРТ необходима при подозрении на малигнизацию педже-тоидных повреждений, уточнении поражения окружающих мягких тканей.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Проводится с костными метастазами, гиперпаратиреозом, остеомаляцией, подагрой, артритами и с акромегалией (при изолированном поражении костей черепа).

Пациенты с болезнью Педжета чаще обращаются к травматологам-ортопедам, хирургам, ревматологам. При поражении костей свода черепа в связи с головной болью или снижением слуха - к неврологам. У эндокринологов такие пациенты, как правило, не наблюдаются, но могут быть направлены в связи с увеличением объема головы, головными болями с подозрением на акромегалию. Специалистам, занимающимся вопросами диагностики и лечения остеопороза, следует активно подключиться к диагностике и ведению больных с болезнью Педжета костей (в тесном контакте с рентгенологами, ревматологами и травматологами-ортопедами).

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

• Рентгенолог.

• Ортопед-травматолог.

• При нарушениях слуха - невролог или оториноларинголог.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

• Подавление активности остеокластов, снижение костной резорбции.

• Устранение болевого синдрома.

• Предупреждение развития новых деформаций костей и осложнений заболевания - переломов, неврологических нарушений.

Показания к госпитализации

• Осложнения заболевания: переломы, обострение артритов.

• Необходимость проведения хирургических вмешательств.

Немедикаментозное лечение

По показаниям - ортезы, разгрузка пораженной конечности в периоды обострения заболевания.

Медикаментозное лечение

Патогенетическая терапия - применение антирезорбтивных препаратов. Диагностический критерий ремиссии заболевания - стойкая нормализация активности ЩФ (и/или маркеров костного метаболизма) в сыворотке крови.

• **Препараты первой линии** - азотсодержащие бисфосфонаты, но препаратом выбора при болезни Педжета экспертами признается золедроновая кислота, что обусловлено быстрым наступлением и продолжительным контролем активности заболевания у подавляющего числа пациентов.

◊ **Алендроновая кислота** (40 мг ежедневно внутрь 6 мес; повторный курс

лечения может потребоваться через 2-6 лет). ◊ **Ризедроновая кислота** (30 мг ежедневно внутрь 2 мес; повторный курс

лечения может потребоваться через 1-5 лет). ◊ **Золедроновая кислота** (5 мг, в/в капельная инфузия готового раствора

в течение 15 мин однократно; повторное лечение в течение последующих

лет требуется редко).

• Пациентам, принимающим бисфосфонаты, необходимо предварительно проводить коррекцию дефицита витамина D и дополнительно назначать 500-1000 мг элементарного кальция и 800 МЕ витамина D ежедневно.

https://t.me/medicina_free

• **Побочные эффекты бисфосфонатов.** При приеме пероральных бисфос-фонатов могут наблюдаться эзофагиты, язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, особенно если эти заболевания имеются у пациентов в анамнезе.

• При применении внутривенных бисфосфонатов в 40% случаев может наблюдаться гриппоподобный синдром с повышением температуры тела, ломотой в мышцах и суставах в течение 1-3 дней после инъекции. При его возникновении в качестве симптоматической терапии рекомендуется применение НПВС. У пациентов с недостаточным поступлением кальция и витамина D может возникать гипокальциемия. Описаны как очень редкое нежелательное явление некрозы нижней челюсти, но в подавляющем числе случаев они развивались у пациентов с онкологическими заболеваниями, которым бисфос-фонаты вводили для лечения костных метастазов.

Симптоматическая терапия болей в костях и суставах включает применение НПВС, местных анальгетиков.

Хирургическое лечение

Применяется при патологических переломах и необходимости их коррекции, при выраженных артрозах - эндопротезирование суставов. Изредка выполняют остеотомию для исправления деформаций большеберцовой кости. Нейрохирургические вмешательства на позвоночнике применяют при сдавлении спинного мозга пораженными позвонками, но, как показывают исследования, параплегия может успешно купироваться бисфосфонатами.

Показания к консультации других специалистов

По показаниям - травматолог-ортопед, хирург, нейрохирург.

Примерные сроки нетрудоспособности

• **Развернутая картина** заболевания и **выраженные костные изменения** - пациенты обычно нетрудоспособны.

• **Легкая и умеренно выраженная форма** - достижение ремиссии через 3-6 мес.

Дальнейшее ведение

При достижении ремиссии (уменьшение болей, нет новых очагов и деформаций, нормализуется активность ЩФ):

• клиническое наблюдение;

• контроль активности ЩФ в сыворотке крови (1 раз в 3-6 мес);

• рентгенологический контроль остеолитических очагов (ежегодно, а при стойкой ремиссии - 1 раз в 3 года).

При рецидиве заболевания - повторные курсы лечения.

Без адекватного лечения у больных существенно снижается качество жизни из-за болевого синдрома, переломов костей, длительной иммобилизации.

При своевременном адекватном лечении - прогноз в целом благоприятный.

Прогноз неблагоприятный - при поздней диагностике заболевания при развитии редкого осложнения заболевания - остеосаркомы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Comparison a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's Disease / Reid I.R. et al. // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 353. - P. 898-908.

2. Cooper C., Schafheutle K., Dennison E. et al. The epidemiology of Paget's Disease in

Britain // J. Bone Miner. Res. - 1999. - Vol. 14. - P. 192-197.

3. Genomewide search in familial Paget's Disease of bone shows evidence of genetic heterogeneity with candidate loci on chromosomes 2q36, 10p13 and 5q35 / Hocking L.J. et

al. // Am. J. Hum. Genet. - 2001. - Vol. 96. - P. 1055-1061.

4. Guidelines on the management of Paget's Disease of bone / Selby P.L. et al. // Bone. -

2002. - Vol. 31. - P. 366-373.
5. Kanis J.A. Pathophysiology and Treatment of Paget's Disease of Bone. - 2nd ed. -

Lond.: Martin Dunitz, 1998.

6. Maricic M. The use of Zoledronic acid for Paget's Disease of bone // Curr. Osteoporos.

Rep. - 2006. - Vol. 4. - P. 40-44.

7. Meunier P.I., Vignot E. Therapeutic strategy in Paget's Disease of bone // Bone. -

1995. - Vol. 17. - P. 489-491.

8. Paget disease of bone. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). http: //www. ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim. cgi? id=602080.

9. Siris E.S. et al. Paget's Disease of bone // Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism / Ed. M. J. Favus. - 6th ed. - ASBMR, 2006. - P. 320-330.

10. Galson D.L., Roodman G.D. Pathobiology of Paget's disease of Bone // J. Bone Metab. - 2014 May. - Vol. 21 (2). - P. 85-98. - doi: 10.11005/jbm. 2014.21.2.85. Epub

2014 May 31.

11. Gruener G., Camacho P. Paget's disease of bone // Handb. Clin. Neurol. - 2014. -

Vol. 119. - P. 529-540. - doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00034-5.

12. Bolland M.J., Cundy T. Paget's disease of bone: clinical review and update // J. Clin. Pathol. - 2013 Nov. - Vol. 66 (11). - P. 924-927. - doi: 10.1136/jclinpath - 2013-

https://t.me/medicina_free

201688. Epub 2013 Sep 16.

13. Singer F.R., Bone H.G. 3rd, Hosking D.J., Lyles K.W., Murad M.H., Reid I.R.,

Siris E.S. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014 Dec. - Vol. 99 (12). - P. 4408-4422. - doi: 10.1210/jc.

2014-2910.

14. Reid I.R. Pharmacotherapy of Paget's disease of bone // Expert Opin. Pharmacother. -

2012 Apr. - Vol. 13 (5). - P. 637-646. - doi: 10.1517/14656566.2012.662486. Epub 2012 Feb 18.

15. Ralston S.H., Layfield R. Pathogenesis of Paget disease of bone // Calcif. Tissue Int. - 2012 Aug. - Vol. 91 (2). - P. 97-113. - doi: 10.1007/s00223-012-9599-0. Epub 2012 Apr 29.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Мокрышева Н.Г.

СИНОНИМЫ

Синдром Олбрайта, болезнь Реклингхаузена, фиброзно-кистозная остеодистро-фия, паратиреоидная остеодистрофия.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ПГПТ - эндокринное заболевание, обусловленное формированием первичного очага гиперпродукции ПТГ, характеризующееся в большинстве случаев развитием синдрома гиперкальциемии и полиорганными нарушениями.

КОД ПО МКБ-10

• E21.0 Первичный гиперпаратиреоз.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ПГПТ наблюдается у 1% популяции и в 2% случаев среди лиц старше 50 лет. Заболеваемость составляет 0,6-112 случаев на 10 000 человек. Мужчины болеют в 3-4 раза реже, чем женщины. Пик заболеваемости приходится на возраст 50-60 лет.

Наиболее частой причиной ПГПТ является солитарная аденома ОЩЖ (73-89%). Значительно реже встречаются множественные аденомы (4-5%) и гиперплазия ОЩЖ (6-17%). Карцинома ОЩЖ выявляется в 0,5-2,5% случаев и не имеет ген-дерных и возрастных различий.

В 5% случаев ПГПТ является компонентом синдрома МЭН и сочетается с различными опухолями эндокринной системы. Группу риска наличия МЭН синдрома составляют пациенты с ПГПТ, моложе 40 лет, уровнем ПТГ, повышенным не более чем в 2,5 раза, и множественным поражением ОЩЖ.

ЭТИОЛОГИЯ

В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим. 1 из 20 случаев ПГПТ возникает в результате наследственных нарушений. Генетические синдромы, ассоциированные с ПГПТ, включают: семейный изолированный гиперпаратиреоз, синдром МЭН-1, МЭН-2А, МЭН-4, синдром гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти, семейную гипокальциурическую гиперкальциемию. К развитию данных синдромов, соответственно, приводят мутации в генах *CaSR, MEN1, RET, CDKN1B, CDC73/HRPT2;* мутации, приводящие к развитию семейного изолированного гиперпаратиреоза, до сих пор неизвестны, однако в некоторых случаях семейного изолированного гиперпара-тиреоза могут выявляться мутации в генах *MEN1, CaSR* или *CDC73/HRPT2.*
Риск развития аденомы ОЩЖ после облучения головы и шеи в дозах ≤300 рад (3 Gy) значимо не изменяется. При дозах ≥1200 рад (12 Gy) риск повышаетя более чем на 50%. Независимо от источника излучения (рентгеновское или от других видов радиации, например при катастрофах) заболевание может проявиться в последующие 5-16 лет у лиц до 35 лет в 1% случаев, в более старшем возрасте - в 5% случаев.

В последнее время обсуждается роль дефицита витамина D в широкой распространенности ПГПТ.

ПРОФИЛАКТИКА

Предотвращение получения избыточной дозы ионизирующего излучения. Целесообразен контроль уровня витамина D крови (25ОН витамин D) и коррекция его недостаточности.

СКРИНИНГ

Для раннего выявления ПГПТ в рутинный биохимический анализ крови, а также в регулярное обследование пациентов групп риска необходимо ввести определение уровня кальция (общего или ионизированного).

Исследование уровня ПТГ необходимо проводить:

• при гиперкальциемии;

• при стойкой гипофосфатемии;

• при любых метаболических нарушениях костной системы;

• при частых нетравматических переломах;

• при длительных болях в костях;

• при малоэффективном лечении остеопороза;

• при рецидивирующей мочекаменной болезни;

• при частом рецидивировании язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;

• при длительных психоневрологических расстройствах;

• при немотивированных нарушениях ритма и проводимости, необоснованной гипертрофии миокарда левого желудочка;

https://t.me/medicina_free

• при инсипидарном синдроме;

• среди пациентов и родственников пациентов 1-й линии с синдромом МЭН. **КЛАССИФИКАЦИЯ** (Схема 16.2)



Схема 16.2. Классификация первичного гиперпаратиреоза

В зависимости от степени выраженности клинических симптомов различают мягкую и манифестную формы. **• Мягкая форма.** ◊ **Асимптомная форма** ПГПТ характеризуется отсутствием клинических проявлений, наличием только неспецифических жалоб. Выявляется при лабораторных исследованиях, когда случайно обнаруживают умеренное повышение концентрации кальция крови и ПТГ.

◊ **Малосимптомная форма** характеризуется умеренной выраженностью костных нарушений (остеопения либо начальный остеопороз без переломов) и неспецифических жалоб на фоне умеренно повышенного содержания кальция и ПТГ.

• Манифестная форма характеризуется яркой клинической картиной костных и/или висцеральных нарушений, высоким риском развития гиперкаль-циемического криза. В зависимости от широты поражения различных систем и органов выделяют: костную, висцеральную и смешанную формы. Ургентное состояние при ПГПТ развивающееся на фоне тяжелой гиперкаль-циемии.

Гиперкальциемический криз - осложнение тяжелого ПГПТ, возникающее в результате резкого повышения содержания кальция крови (при манифестной форме, раке ОЩЖ). Развитие криза может провоцироваться инфекционным заболеванием, возникновением переломов, длительной иммобилизацией, беременностью, приемом антацидных средств. При этом зависимость степени проявлений от уровня кальция может не быть линейной.

Клинически криз характеризуется внезапным развитием лихорадки, судорог, тошноты, боли в мышцах и суставах, острой боли в животе, неукротимой рвоты, спутанности сознания, ступора, комы (в 40% случаев). В 57-60% случаев криз заканчивается летально.

Одной из основных причин гиперкальциемического криза является **рак ОЩЖ.** 65-75% случаев рака ОЩЖ сопровождается многократным (более чем в 10 раз) повышением уровня ПТГ, тяжелой гиперкальциемией (более 3,5 ммоль/л) и выраженными костными и висцеральными нарушениями. В 12-20% случаев развивается гиперкальциемический криз. По ряду последних данных, малые размеры паращитовидных желез и уровень ПТГ, повышенный менее чем в 4 раза, никогда не ассоциируются с раковым поражением. Бессимптомное течение ПГПТ при злокачественном поражении ОЩЖ описано в 2-7% случаев.
В последнее время, наряду с гиперкальциемическим, выделяется нормокаль-циемический вариант ПГПТ.

Нормокальциемический вариант ПГПТ. Диагностическими критериями нормокальциемического варианта ПГПТ являются постоянно нормальные показатели *общего и ионизированного кальция* (с поправкой на альбумин) за весь период наблюдения при повышенном уровне ПТГ. Рекомендуется в последующем повторить исследования общего и ионизированного кальция и ПТГ минимум дважды в интервале 3-6 мес для подтверждения диагноза. У пациентов с гипер-кальциемическим вариантом ПГПТ за время наблюдения показатели общего и ионизированного кальция могут отмечаться на верхней границе референсного интервала, однако большую часть времени регистрируется гиперкальциемия. Пациенты с нормальным уровнем общего кальция на фоне повышения ионизированной его формы не относятся к группе пациентов с нормокальциемическим вариантом ПГПТ.

Как правило, нормокальциемический вариант ПГПТ выявляется при обследовании пациента на предмет причины остеопороза или нефролитиаза или при случайных находках увеличенных ОЩЖ по результатам УЗИ. Среди них асимптомная форма выявляется значительно чаще, чем при гиперкальциемическом варианте, а частота костных и висцеральных нарушений достоверно не отличается от гипер-кальциемического варианта, однако тяжесть их менее выражена.

ПАТОГЕНЕЗ

Влияние избыточного ПТГ на различные органы приводит к следующим изменениям.

Развитие **костных нарушений,** являясь результатом прямого действия высокого уровня ПТГ, обусловлено ускорением костного ремоделирования с преобладанием резорбции над формированием новой костной ткани. Опосредованно воздействуя на почечные канальцы, за счет активации аденилатциклазы и накопления в клетке цАМФ, активации фосфолипазы С и протеинкиназы С, ПТГ понижает реабсорбцию фосфатов, вызывая фосфатурию, что снижает уровень фосфата в плазме и тем самым способствует мобилизации ионов кальция из костей. Таким образом, влияя на почечные канальцы, ПТГ также усиливает свое собственное воздействие на костную ткань. Гипофосфатемия и активация ПТГ 1а-гидроксилазы почечных канальцев приводят к ускоренному превращению 1,25-диоксихолекаль-циферола (кальцитриола) из неактивного 25-оксихолекальциферола. В свою очередь, кальцитриол усиливает гиперкальциемию, стимулируя в ЖКТ образование кальций-связывающей молекулы, при участии которой происходит всасывание кальция.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Прямое воздействие повышенного уровня ПТГ на кость при ПГПТ приводит к стимуляции эндостальной резорбции, в результате чего возникает расширение костномозгового канала с истончением кортикального слоя. Ранее считали, что одним из наиболее частых поражений костной системы при гиперпаратиреозе является генерализованная фиброзно-кистозная остеодистрофия, которую наблюдали более чем у 50% больных. В последние годы в связи с более ранней диагностикой заболевания эти поражения костной ткани выявляются реже. На данный момент на фоне ПГПТ наиболее распространен диффузный остеопороз с наибольшим повреждением областей, богатых кортикальной костной тканью. Бурые (гигантоклеточные) опухоли обнаруживают по результатам последних исследований у 4-5% пациентов с ПГПТ. При гистологическом исследовании поражений костной ткани выявляют уменьшение числа трабекул, увеличение многоядерных остеокластов и замещение клеточных и костномозговых элементов фиброваску-лярной тканью. Остеопоротический вариант характеризуется прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола и возраста, нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к повышенной хрупкости костей и увеличению риска их переломов от минимальной травмы и даже без таковой. Часто фиксируют диффузное снижение МПК, которое бывает трудно отличить от возрастных изменений костей. Это результат влияния невысокой концентрации ПТГ, вызывающего диффузный остеолизис, а не локализованную остеокластическую пролиферацию. Наряду с этим, у отдельных больных выявляется характерная субпериостальная резорбция, чаще при рентгене костей кисти или стоп.

Ткань с трабекулярным строением, преимущественно располагающаяся в костях позвоночника, характеризуется различной степенью тяжести поражения: от незначительных изменений до характерной деформации позвонков в виде «рыбьего позвонка», иногда с переломами тел позвонков. В этих случаях больные указывают на уменьшение роста за время заболевания, наличие болевого синдрома в области позвоночника, усиливающегося после физической нагрузки, при длительном пребывании в одном положении (стоя или сидя).
Относительный риск развития остеопороза у пациентов молодого возраста на фоне ПГПТ в сравнении с популяцией увеличивается многократно, как в осевом скелете, так и в отделах с преимущественно трабекулярным строением. У лиц старшего возраста относительный риск развития малотравматичных переломов на фоне ПГПТ возрастает в 1,5 раза, при сохранении в 2 раза более частого их возникновения среди женщин. Риск развития перелома шейки бедра на фоне манифестной формы ПГПТ в 10-15 раз выше популяционного.

Нередко при ПГПТ наблюдают поражение суставов - хондрокальциноз (отложение кристаллов фосфатгидрата кальция).

Клинически поражение костно-мышечной системы проявляется оссалгическим синдромом, деформацией и частыми малотравматичными переломами, подагрическими изменениями с преобладанием поражений запястных и голеностопных суставов, мышечной слабостью, атрофией мышц.

При возникновении гиперпаратиреоза в молодом возрасте, когда еще не достигнут пик костной массы, формирование скелета идет в условиях пониженной минерализации, повышенной мягкости и хрупкости костей. Это приводит к формированию килевидной грудной клетки, деформированных ребер и позвоночника, недостаточной длины трубчатых костей, формированию увеличенных зубных альвеол и расшатыванию зубов. Также для тяжелых форм характерны различные корешковые нарушения, парестезии, паралич мышц тазового пояса. При длительно существующем тяжелом гиперпаратиреозе хрупкость костей достигает степени, когда малейшая физическая нагрузка влечет за собой перелом.

В почках снижается порог реабсорбции фосфатов (возникает фосфатурия) - канальцевая реабсорбция кальция усиливается, но этот эффект ПТГ нивелируется повышенной клубочковой фильтрацией кальция вследствие гиперкальциемии, поэтому экскреция кальция с мочой тоже увеличивается. Гиперпаратиреоз и гипо-фосфатемия стимулируют синтез кальцитриола в почечных канальцах. Под его влиянием стимулируется всасывание кальция в кишечнике, что еще больше усиливает гиперкальциемию. Гиперкальциурия повреждает эпителий почечных канальцев и способствует образованию камней. Гиперкальциемия и гиперкальциурия могут приводить к нефрокальцинозу - отложению солей кальция в почечной паренхиме и снижению функции почек. Помимо этого, в результате нечувствительности почечных канальцев к АДГ из-за массивной гиперкальциурии нарушается почечная реабсорбция воды и может развиваться полиурия и полидипсия, гипоизостенурия (инсипидарный синдром). Клинически ПГПТ характеризуется рецидивирующим нефролитиазом, нефрокальцинозом, снижением фильтрационной и концентрационной функций почек, развитием инсипидарного синдрома.
Степень влияния гиперкальциемии обусловлена наличием и распространенностью кальций-чувствительных рецепторов в различных тканях. Наибольшая их плотность выявлена в ткани почек, что обеспечивает локальную регуляцию экскреции Ca^{2+} и сопряжение экскреции Ca^{2+} с реабсорбцией Na^{+} и воды. Кальций-чувствительные рецепторы экспрессируется во многих отделах нефро-на: апикальной мембране проксимального извитого канальца, базолатеральной мембране кортикального и медуллярного дистального прямого канальца петли Генле и дистального извитого канальца, а также некоторых клетках кортикальных собирательных трубочек и апикальной мембране собирательной трубки внутренней зоны мозгового вещества. Морфологическая картина биоптата ткани почек на фоне манифестной формы ПГПТ характеризуется признаками хронических воспалительных изменений интерстиция почки, фокальной атрофии и некроза канальцев, а также фокальным склерозом клубочков. Ввиду большой клинической значимости и потенциальной опасности нарушения фильтрационной функции почек снижение включено как абсолютное показание к хирургическому лечению асимптомного ПГПТ.

По результатам исследований, проведенных в ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, состояние почек при ПГПТ характеризуется повышением относительного риска развития нефролитиаза в 3,7 раза и снижения фильтрационной функции почек до стадии ХПН в 6,5 раз. Висцеральные нарушения с преимущественным поражением почек развиваются более чем в 60% случаев манифестного ПГПТ. Иногда

поражение почек может быть единственным признаком заболевания и часто протекает в виде нефролитиаза.

Состав камней почек при ПГПТ представлен преимущественно оксалатами или фосфатами кальция. Хирургическое удаление конкрементов не имеет желаемого эффекта в связи с рецидивированием на фоне сохраняющейся гиперкаль-циемии и гиперкальциурии. Прогноз после достижения ремиссии ПГПТ благоприятный, если поражение почек не привело к развитию ХПН. Несмотря на это, риск развития нефролитиаза выше не только при имеющемся ПГПТ (в 40 раз), но и в течение не менее 10 лет после достижения ремиссии. Двадцатилетняя выживаемость без новых конкрементов на 8,3% меньше у пациентов в ремиссии ПГПТ, чем у здоровых людей того же пола и возраста.
В ЖКТ под действием ПТГ усиливается продукция соляной кислоты и пепсина, под действием гиперкальциемии - кальцификация тканей и сосудов органов ЖКТ, что приводит к развитию различных их поражений (эрозивные дефекты слизистой оболочки, панкреокальциноз). Клинически гастроэнтерологические нарушения характеризуются рецидивирующей язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (часто - «молчащие язвы»), поражениями поджелудочной железы (хронический панкреатит, панкреокалькулез, панкреокальциноз).

https://t.me/medicina_free

Поражение нервной системы - миопатия, астения, диспептические расстройства, в тяжелых случаях до развития анорексии и резкого снижения веса; депрессия, ухудшение памяти, немотивированная нервозность, вплоть до тяжелых изменений психики и возможного развития комы на фоне гиперкальциемического криза.

В последнее время обнаружены «неклассические» органы-мишени действия ПТГ: клетки крови (эритроциты и лимфоциты), клетки печени, гладкомышечные клетки, кардиомиоциты и др.

• Наиболее частой причиной смерти при ПГПТ являлись **сердечно-сосудистые заболевания,** такие как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность. Относительный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при манифестной форме ПГПТ составляет 1,17-1,85. Четкая зависимость тяжести патологии сердечно-сосудистой системы от уровня кальциемии на фоне ПГПТ, который является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, позволяет предположить отсутствие значимых нарушений на фоне мягкой формы ПГПТ. Действие ПТГ **на кардиомиоциты** осуществляется через ПТГ/ПТГпП рецепторы, активируя каскад реакций с вовлечением протеинкиназы С, что приводит к активации гипертрофических процессов в клетке, характеризующихся увеличением синтеза протеина и индукцией креатинкиназы цитоплазмы, молекулы, которую часто обнаруживают в гипертрофированном миокарде. Активность протеинкиназы является Са-зависимой и уменьшается под действием блока-торов кальциевых каналов, например верапамила. ПТГ не оказывает прямого инотропного действия на кардиомиоциты, однако процесс сокращения может быть нарушен вследствие ослабления β-адренэргической регуляции и уменьшения коронарного кровотока. **По результатам исследований, проведенных в ФГБУ ЭНЦ, ПГПТ характеризуется повышением риска развития** гипертрофии левого желудочка (в 1,7 раз), диастолической дисфункции левого желудочка (в 2,7 раза), атриовентрикулярной блокады I степени (в 11 раз), суправентрикулярной тахикардии и суправентрикулярного ритма (в 3 раза), нарушений реполяризации левого желудочка (в 4 раза) **в прямой зависимости от уровня ПТГ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и состояния фильтрационной функции почек. Также отмечается повышение риска развития проатерогенных нарушений липидного спектра крови и развития** дислипидемии IIa или IIб класса.

• Состояние углеводного обмена на фоне ПГПТ характеризуется повышением риска развития СД 2-го типа в 2-3 раза. Обнаружены признаки контрин-сулярного действия ПГПТ, характеризующегося тенденцией к повышению постпрандиального уровня гликемии среди пациентов с манифестной формой заболевания, относительно ответа на фоне мягкой формы, и достоверное повышение ее уровня в соответствии с повышением уровня ПТГ. Достоверно более высокий постпрандиальный ответ продукции инсулина, выявленный среди пациентов с манифестной формой, не ассоциирован с уровнем ПТГ, но имеет прямую связь с уровнем ионизированного кальция крови.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина ПГПТ складывается из множества специфических и неспецифических симптомов.

Физикальное обследование

При осмотре у пациентов с гиперпаратиреозом нередко можно отметить атрофию мышц, формирование «утиной походки». Следует обратить внимание на деформации скелета, наличие костных разрастаний в области лицевой части черепа, крупных суставов, трубчатых костей. При тяжелом повреждении почек и развитии ХПН пациент отмечает вялость, бледность кожных покровов (с серым оттенком). При значительной выраженности гиперкальциемии могут отмечаться характерные признаки (см. «Синдром гиперкальциемии»).

Лабораторные исследования

• Общий анализ крови (может показать признаки воспаления при присоединении инфекции мочевыделительной системы).

• Общий анализ мочи.

• Биохимический анализ крови:

◊ повышенный или верхненормальный уровень общего и/или ионизированного (более информативно) кальция. Исследование содержания ионизированного кальция в капиллярной крови менее подвергнуто возрастным и половым влияниям, менее зависимо от содержания альбумина в сыворотке крови, но малодоступно и чаще используется его расчет исходя из уровня общего кальция;
◊ сниженный или низконормальный уровень фосфора крови у $^1/_3$ пациентов за счет фосфатурического действия ПТГ (гипофосфатемия менее 0,7 ммоль/л);

◊ повышение активности ЩФ и ее костного изофермента в 1,5-5 раз вследствие активности костного ремоделирования;

◊ необходим контроль за уровнем креатинина, мочевины, мочевой кислоты. За счет действия ПТГ на почки отмечается незначительное повышение уровня хлоридов и сопутствующее снижение уровня бикарбоната в сыворотке.

• Биохимический анализ мочи: гиперкальциурия (более 10 ммоль/сут, или 250 мг/сут у женщин и 300 мг/сут у мужчин). У 30% пациентов отмечается повышение суточной экскреции кальция с мочой. Исследование показано пациентам с асимптомной формой заболевания для исключения гиперкальциурии как одного из абсолютных показаний к профилактической тиреоидэктомии (ПТЭ) совместно с исследованием суточной экскреции других маркеров камнеобразования, таких как фосфор, сульфаты, мочевая кислота и пр. (см. ниже).

• Гормональный анализ крови:

◊ ПТГ;

◊ исследование маркеров костного ремоделирования в крови: маркеров костной резорбции [деоксипиридинолин и N-концевой телопептид в моче, β-crossLaps (С-концевой телопептид) в крови] и маркеров костеобразования (костный изофермент ЩФ и остеокальцин) при активном вовлечении скелета в патологический процесс;

◊ исследование уровня витамина D (25OHD). Согласно материалам консенсуса от 2014 г. по ПГПТ: «Руководства по диагностике и лечению асимптомной формы ПГПТ», уровень 25OHD следует измерять всем пациентам с ПГПТ, так как он чаще находится на нижней границе референсного интервала - менее 20-30 нг/мл и является показанием к назначению малых доз препаратов нативного витамина D. Однако четкие схемы насыщения витамином D у данной категории пациентов отсутствуют.
• В случае наличия признаков инсипидарного синдрома (полиурия, полидипсия, гипоизостенурия) - определение суточного диуреза, исследование мочи по Зимницкому или оценка индекса осмоляльности.

Инструментальные исследования Топическая диагностика

https://t.me/medicina_free

Визуализацию ОЩЖ проводят с помощью УЗИ и сцинтиграфического исследования. В сложных случаях применяются КТ с контрастированием.

УЗИ области ОЩЖ информативно в 50-99% случаев в зависимости от квалификации специалиста и размера образования ОЩЖ (см. главу «Ультразвуковое исследование околощитовидных желез»).

Степень активности увеличенных ОЩЖ хорошо демонстрирует сцинтиграфия с таллием-технецием, селен-метионином, октреотидом или технетрилом (см. «Сцинтиграфия околощитовидных желез»).

КТ органов шеи с контрастированием - информативность метода достигает 90%, но влечет за собой большую радиационную нагрузку. При подозрении на атипичное расположение паратиромы (чаще загрудинное) целесообразно проведение мультиспиральной КТ органов шеи и средостения.

МРТ паращитовидных желез менее информативно, особенно при интратирео-идном расположении образований ОЩЖ, имеет высокую стоимость и длительность исследования.

Пункционная биопсия выявленного образования под контролем УЗИ - неинформативна.

Инвазивные методы диагностики образований паращитовидных желез (используются при трудностях топической диагностики, отсутствии визуализации ОЩЖ в местах типичного расположения): селективная ангиография, флебография, лим-фография, селективное и неселективное взятие крови при ангиографии с определением концентрации ПТГ.

Интраоперационные методы: введение красителей, определение плотности удаленной ткани (в случае неудачной ревизии или при рецидиве).

Оценка состояния опорно-двигательного аппарата

Грубые костные нарушения выявляют с помощью **рентгенографии костей**

кистей и других трубчатых костей, костей таза, позвоночника (при необходимости). Могут выявляться:

• рентгенологические признаки субпериостальной резорбции;

• акроостеолиз концевых фаланг, описываемый как «синдром тающего сахара» (рис. 16.6);

• возможны педжетоидные изменения, характеризующиеся неравномерным утолщением компактного слоя кости;

• фиброзно-кистозная дисплазия;

• деформирующий остеоартроз и хондрокальциноз;

• кисты - очаги просветления (при слиянии - рисунок крупнопузырчатой мыльной пены) в костях таза, проксимальных отделах различных трубчатых костей, пяточных костей в тяжелых случаях при длительно существующем гиперпаратиреозе;

• деструкция головок плечевых и/или бедренных костей (рис. 16.7).

Отличительная особенность костных поражений при гиперпаратиреозе - выраженные различия в поражении кортикальной и губчатой костной ткани. Выявляют признаки диффузной остеопении и истончение кортикального слоя с расширением костномозгового канала в результате повышения эндостальной резорбции.

Для количественной оценки МПК проводится **рентгеновская денситоме-трия** не только осевого скелета (позвоночника, проксимального отдела бедра), но и дистального отдела лучевой кости, так как эта область подвергается наибольшему патологическому действию ПТГ (см. «Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия»).

Оценка состояния висцеральных органов

При выявлении ПГПТ обязательными шагами диагностического поиска должны быть исследование состояния и функции почек (УЗИ, клинический анализ мочи, оценка СКФ) с целью выяснения степени их поражения и степени ХПН (при наличии).

По результатам эзофагогастродуоденоскопии и УЗИ органов брюшной полости можно судить о состоянии органов ЖКТ. Эзофагогастродуоденоскопия - обязательное исследование даже при отсутствии явных клинических проявлений.





Рис. 16.6. Рентгенограмма кисти - субперио- **Рис. 16.7.** Киста головки плечевой кости стальная резорбция

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы требуется проведение ЭКГ и эхокардиографии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Необходимо проводить со злокачественными новообразованиями, остеоли-тическими метастазами злокачественных опухолей, псевдогиперпаратиреозом при эктопической секреции ПТГ опухолью, гематологическими злокачественными процессами

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

(миеломная болезнь, лимфома, лейкоз, лимфогранулематоз), болезнью Педжета, почечной недостаточностью (вторичным и третичным гипер-паратиреозом), при наличии инсипидарного синдрома - с несахарным диабетом (схемы 16.1, 16.3). Важным аспектом является своевременная диагностика ПГПТ в рамках наследственных синдромов, так как это определяет выбор адекватной тактики лечения с учетом их повышенного риска рецидивирования после нерадикального хирургического лечения.

Наследственные синдромы, требующие исключения при ПГПТ

• Синдром МЭН-2А.

◊ Редкое аутосомно-доминантное заболевание.

◊ Обусловлен мутацией в гене *RET,* расположенном у центромеры 10-й

хромосомы и кодирующем тирозинкиназу ret. ◊ ПГПТ встречается в 20-30% случаев МЭН-2А.

◊ Другие компоненты синдрома: МРЩЖ (97-100%), феохромоцитома (50%).

◊ Средний возраст манифестации - 38 лет. ПГПТ никогда не бывает первым проявлением синдрома, а диагностируется значительно позже диагностики и лечения МРЩЖ, крайне редко - во время проведения тиреоидэктомии.

◊ При подтверждении мутации у пациента/родственника первой линии родства с МРЩЖ необходим регулярный (ежегодный) скрининг - определение уровней кальция и ПТГ для своевременного выявления и лечения ПГПТ (помимо скрининга на прочие компоненты синдрома).

◊ Лечение - удаление визуально увеличенной (-ых) ОЩЖ, субтотальная ПТЭ, тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией. Чаще всего увеличенные ОЩЖ обнаруживаются во время операции по поводу МРЩЖ или ПТЭ у носителей мутации. Предпочтительна тактика удаления только визуально видоизмененных ОЩЖ с оставлением нормальных ОЩЖ. Профилактические операции до подтверждения диагноза ПГПТ не проводятся. Перед проведением операций как по поводу МРЩЖ, так и ПГПТ необходимо исключение диагноза феохромоцитомы.
• Синдром МЭН-4.

◊ «МЭН-1-подобное» состояние, фенокопия МЭН-1.

◊ Обусловлен мутацией в гене *CDKN1B.* К 2013 г. в мире описано всего 12 пациентов с данной мутацией, поэтому все фенотипические проявления не известны, и диагноз невозможно поставить только по клиническим проявлениям.

◊ Наиболее частые компоненты синдрома: - ПГПТ 81%; - аденомы гипофиза 42%;

- другие проявления: карциноиды бронхов и желудка, гастринома, папиллярный РЩЖ, объемные образования поджелудочной железы и надпочечников.

◊ Встречается крайне редко: менее 3% случаев «МЭН-1-подобных» фенотипов.

◊ Лечение - удаление единичной аденомы ОЩЖ либо субтотальная ПТЭ.

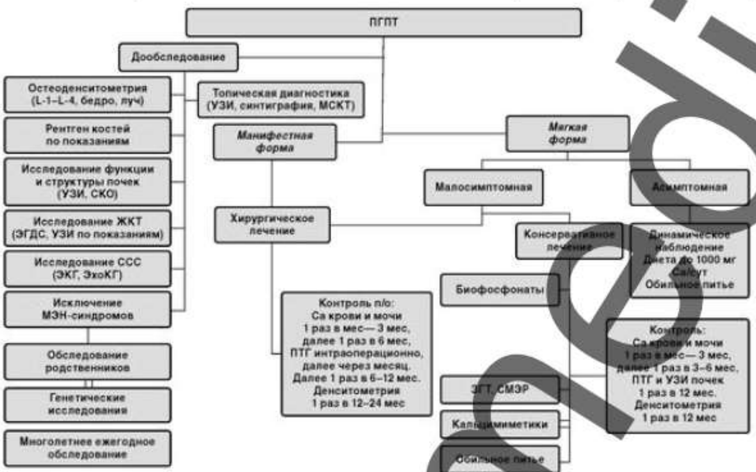


Схема 16.3. Алгоритм диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза

• Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия.

◊ Редкое аутосомно-доминантное заболевание с доброкачественным течением.

◊ Причина - инактивирующая мутация гена кальций-чувствительного рецептора *CaSR.*

◊ Симптомы обычно отсутствуют, но могут встречаться хондрокальциноз, кальцификация сосудов, панкреатит, конкременты в желчном пузыре. ◊ Лабораторно определяются гипокальциурия (соотношение кальций/креатинин в моче менее 0,01), гиперкальциемия и гиперпаратиреоз (или уровень ПТГ на верхней границе нормы в 80%), умеренные гипермагниемия и гипофосфатемия. Обычно имеется умеренное увеличение всех ОЩЖ.

◊ Рекомендовано динамическое наблюдение за такими пациентами, поскольку ПТЭ не способна скорректировать изменение порога кальций-зависимой секреции ПТГ. При развитии симптомов ПГПТ возможно проведение субтотальной ПТЭ, хотя при этом сохраняется высокая вероятность гиперкальциемии. ◊ Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия-1, -2 - также ауто-сомно-доминантные заболевания, клинические проявления которых неотличимы от семейной гипокальциурической гиперкальциемии-1 и развиваются вследствие мутаций в генах *GNA11* (кодирует G-α11 субъединицу) и *AP2S1* (кодирует белок-адаптор 2 σ-субъединицы) соответственно.
• Синдром гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти.

◊ Редкое аутосомно-доминантное заболевание. ◊ Причина - мутация гена *HRPT2* (другое название *CDC73),* кодирующего парафибромин.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

◊ ПГПТ является первым проявлением у более 95% пациентов. ◊ ПГПТ имеет более агрессивное течение, большая частота карциномы ОЩЖ (в 10-15% случаев), тяжелая гиперкальциемия, гиперкальциемические кризы. Чаще развивается в позднем подростковом возрасте и старше. ◊ Другие компоненты синдрома: фиброзно-костные опухоли нижней и/или верхней челюстей (оссифицирующие фибромы), опухоль Вильмса, папиллярная карцинома почки, поликистоз почек. ◊ Лечение - возможна ПТЭ, при поражении нескольких ОЩЖ - субтотальная или тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией. Тактика при карциноме ОЩЖ - удаление «единым блоком» злокачественной опухоли ОЩЖ, прилежащей доли щитовидной железы и перешейка, клетчатки и лимфатических узлов VI зоны на стороне поражения, а также любой спаянной с опухолью мышцы. Некоторые хирурги предлагают проведение субтотальной ПТЭ во всех случаях, но убедительные доказательные данные отсутствуют.

• Семейный изолированный гиперпаратиреоз.

◊ Редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся одиночным или множественным поражением ОЩЖ в отсутствие других эндокринных и неэндокринных опухолей.

◊ В настоящее время описано более 100 семей с семейным изолированным гиперпаратиреозом, но генетическая основа в большинстве случаев остается неизвестной. В 20-23% случаев заболевание обусловлено герминативной мутацией *MEN1,* в 14-18% - *CaSR,* реже - *HRPT2,* крайне

редко - *CDKN1A, CDKN2B, CDKN2C.*

◊ ПГПТ в рамках семейного изолированного гиперпаратиреоза может проявляться гиперкальциемией, остеопорозом и нефролитиазом или же протекать асимптомно. ◊ Лечение - хирургическое. При поражении одной ОЩЖ проводится ПТЭ, при множественном поражении - субтотальная ПТЭ. При наличии мутаций *MEN1* и *HRPT2* - лечение, как при МЭН-1 и синдроме гиперпа-ратиреоза с опухолью нижней челюсти. **Показания к диагностическому поиску МЭН-синдромов при наличии ПГПТ**

• Пациенты с ПГПТ моложе 30 лет, особенно при повышении ПТГ не более 2,5 раза выше верхней границы нормы.

• Наличие родственников с диагностированным ПГПТ или другими проявлениями МЭН-синдромов.

• Обнаружение гиперплазии ОЩЖ или множественных аденом на этапе топической диагностики, при хирургическом вмешательстве и/или последующем гистологическом исследовании.

• Рецидив ПГПТ после оперативного лечения с первоначальным достижением ремиссии.

• Клинические проявления патологии гипофиза: нарушения репродуктивной функции у женщин, снижение либидо и потенции у мужчин; акромегалоид-ные изменения внешности, нарушение углеводного обмена; признаки гипер-кортицизма (прибавка массы тела, матронизм, гипертония, трофические нарушения кожи, миопатия и др.); головные боли, снижение зрения.

• Плохо контролируемая гипертония, гипертонические и симпатоадреналовые кризы.

• Гипогликемии, частые обострения язвенной болезни, диарея, кризы, подозрительные на карциноидный синдром.

Для постановки диагноза **нормокальциемического варианта ПГПТ** необходимо исключить следующие состояния.

• Дефицит витамина D. До сих пор точный порог уровня 25OHD, с которого начинается повышение уровня ПТГ, остается спорным. Тем не менее для постановки диагноза нормокальциемического варианта ПГПТ рекомендуемое значение уровня 25OHD - более 20 нг/мл (50 нмоль/л), желательно - более 30 нг/мл (75 нмоль/л). При достижении уровня 25OHD более 30 нг/мл может выявляться истинная гиперкальциемия. В данном случае следует пересмотреть диагноз в пользу классических форм ПГПТ, которые были «замаскированы» дефицитом витамина D.

• Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2.

• Прием препаратов: тиазидные диуретики [гидрохлоротиазид (гидрохлортиа-зид•)] и препараты лития, бисфосфонаты, деносумаб. Тиазидные диуретики, бисфосфонаты и деносумаб способствуют физиологическому повышению уровня ПТГ, тогда как литий снижает чувствительность ОЩЖ к кальцию и может снижать экскрецию кальция с мочой.
• Гиперкальциурия вследствие первичной патологии почек может быть причиной вторичного повышения уровня ПТГ.

• Синдром мальабсорбции (например, при целиакии).

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИЯМ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Консультации эндокринолога, гастроэнтеролога, нефролога. При наличии судорожного синдрома показана консультация невролога, психиатра. При наличии подозрения на наследственную форму ПГПТ - генетическое обследование.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

• ПГПТ, костно-висцеральная форма. Аденома левой нижней ОЩЖ. Генерализованный остеопороз смешанного генеза (гиперпаратиреоидная остеодистрофия, постменопаузальный остеопороз) со снижением МПК в области лучевой кости до -3,9 SD. ХБП, ХПН I, рецидивирующий двусторонний нефролитиаз. Катаральный эзофагит, очаговый гастрит, эрозивный бульбит в стадии стихающего обострения.

• ПГПТ, мягкая форма. Аденома правой нижней ОЩЖ.

• ПГПТ, висцеральная форма. Нормокальциемический вариант. Образование правой нижней ОЩЖ. Микролиты левой почки.

ЛЕЧЕНИЕ Цели лечения

• Нормализация или снижение содержания кальция и ПТГ в крови.

• Ликвидация и/или предотвращение прогрессирования костно-висцеральных нарушений гиперпаратиреоза.

Показания к госпитализации

Диагностика гиперпаратиреоза может проходить в амбулаторных условиях, а госпитализация показана только в случае необходимости оперативного лечения или при необходимости компенсации выраженной гиперкальциемии у неоперабельных пациентов.

Немедикаментозное лечение

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

С учетом патогенеза нарушений, развивающихся на фоне ПГПТ, требуется проведение разъяснительной работы среди пациентов с гиперкальциемией о необходимости соблюдения водного режима (2-3 л в сутки), поддержания адекватного диуреза, умеренного потребления кальций-содержащих продуктов и витамина D. При возможности следует отменить препараты тиазидных диуретиков (гидро-хлоротиазид повышает реабсорбцию кальция в почках и может усугублять гипер-кальциемию) и препараты лития. Наибольшего внимания заслуживает категория с мягко формой заболевания, не имеющая показаний к проведению хирургического лечения.

Медикаментозное лечение

Ни один препарат в качестве монотерапии не позволяет достичь эффекта, равного ПТЭ.

Медикаментозное лечение назначают: при мягкой форме ПГПТ, при отсутствии ремиссии гиперпаратиреоза после хирургического лечения, при манифестной форме ПГПТ и наличии противопоказаний к хирургическому лечению либо его отказе.

Основные группы препаратов:

• препараты, направленные на нормализацию уровня кальция и ПТГ (кальци-миметики);

• препараты, направленные на предотвращение прогрессирования костных потерь, обладающие антирезорбтивным действием (бисфосфонаты, эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов).

Только *кальцимиметики* имеют в своих показаниях к применению ПГПТ и одобрены Комитетом по контролю за лекарственными веществами и пищевыми добавками (США).

Механизм действия кальцимиметиков, аллостерических модуляторов CaSR, заключается в повышении чувствительности CaSR к внеклеточному кальцию.

В России зарегистрирован оригинальный препарат цинакалцет (мимпара•), Amgen, США. По результатам проведенных исследований кальцимиметики эффективны для нормализации и поддержания нормальных показателей уровней кальция приблизительно у 80% пациентов с ПГПТ при наблюдении до 5,5 лет. Нормализация уровня ПТГ достигается реже, наибольший эффект на уровень ПТГ отмечается через 3-4 ч после приема цинакалцета. На фоне применения цинакалцета возможно умеренное повышение уровня фосфора крови. Значимого влияния на состояние костного метаболизма и МПК не отмечено. Активно используются кальцимиме-тики при ПГПТ в рамках наследственных синдромов, однако ПТЭ в таких случаях остается терапией выбора. При рецидиве ПГПТ либо отсутствии ремиссии после хирургического вмешательства предпочтительно консервативное ведение пациента с использованием кальцимиметиков, так как риск осложнений после повторного хирургического вмешательства достигает 60%.
Также с учетом патогенеза действия цинакалцет позволяет достигать ремиссии гиперкальциемии и ПГПТ при гипокальциурической гиперкальциемии.

На фоне применения кальцимиметиков могут наблюдаться следующие побочные эффекты: тошнота, рвота, анорексия, головокружение, миалгии, гипокальцие-мия, реакции гиперчувствительности.

Показания к применению кальцимиметиков следующие.

• Карцинома ОЩЖ.

• Манифестная форма ПГПТ в случае невозможности проведения ПТЭ.

• Отсутствие ремиссии после ПТЭ.

• Рецидив ПГПТ после хирургического вмешательства.

• При подготовке к хирургическому вмешательству пациента с выраженной гиперкальциемией для профилактики гиперкальциемического криза.

• Мягкая форма ПГПТ.

Схема титрации дозы и ведения терапии цинакалцетом (мимпарой•) при ПГПТ или карциноме ОЩЖ следующая.

• Рекомендуемая начальная 30 мг 2 раза в сутки.

• Титрование дозы следует проводить с шагом в 2-4 нед, увеличивая дозу препарата до снижения концентрации кальция в сыворотке до верхнего предела нормального диапазона или ниже с последующим контролем уровня кальция и ПТГ крови каждые 2-3 мес, кальциурии - каждые 6 мес.

• Максимальная доза, применявшаяся в ходе клинических исследований, составляла 90 мг 4 раза в сутки.

• Если клинически значимое снижение концентрации кальция в сыворотке крови не достигается на поддерживающей дозе, следует решить вопрос о прекращении терапии препаратом цинакалцетом (мимпарой•).

Механизм действия *бисфосфонатов* заключается в снижении активности резорб-тивных процессов кости со снижением риска малотравматичных переломов. На этом фоне замедляется выход кальция из костного депо в кровь, что приводит к снижению кальциемии. По результатам проведенных исследований бисфосфо-наты эффективны не только в отношении осевого скелета, но и в повышении МПК в периферическом скелете (33% radius) при длительном применении. При этом на данный момент данные о влиянии на снижение риска переломов у пациентов с ПГПТ отсутствуют.
В России зарегистрированы следующие препараты из группы бисфосфонатов.

• Алендроновая кислота: фосамакс• (MSD B. V., Нидерланды), теванат• (Teva, Израиль), фороза• (Lek, Словения), осталон• (Gedeon Richter, Венгрия), остерепар (Polpharma, Польша), алентапь• (Вертекс, Россия), алендронат• (Канонфармапродакшн ЗАО, Россия) и др.

• Ибандроновая кислота: бонвива• (F. Hoffmann La-Roche, Швейцария).

• Золедроновая кислота: акласта• (Novartis, Швейцария). Показания к применению *антирезорбтивной* терапии следующие.

• Малосимптомная форма ПГПТ с начальными костными нарушениями под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма и МПК для оценки прогноза эффективности и исключения прогрес-сирования заболевания.

• Отсутствие ремиссии ПГПТ после ПТЭ при наличии костных нарушений.

https://t.me/medicina_free

• Невозможность проведения ПТЭ.

• Рецидив ПГПТ при наличии костных нарушений для снижения риска их про-грессирования.

• При отсутствии положительной динамики состояния костной ткани (по результатам DEXA) на фоне приема препаратов витамина D и кальция через 2-3 года после успешно проведенной ПТЭ по поводу ПГПТ с костными нарушениями.

• При **выраженной гиперкальциемии** при подготовке к ПТЭ для предупреждения гиперкальциемического криза.

Возможные побочные эффекты: диспептические явления (при приеме перо-ральных форм), гриппоподобный синдром при применении парентеральных форм (исчезающий обычно после первых дней после введения), гипофосфатемия, гипокальциемия, головная боль, миалгии, кожные реакции, боль в глазах, увеиты, склериты, конъюнктивиты.

При легком течении гиперпаратиреоза у женщин постменопаузального возраста достаточным остеопротективным эффектом может обладать эстроген-гестагенная ЗГТ. Решение о применении гормональной заместительной терапии обсуждают индивидуально с каждой пациенткой и ее гинекологом, взвешивая риски и побочные эффекты данного метода.
В настоящее время единственным препаратом из группы селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов является ралоксифен (не зарегистрирован в Российской Федерации). Ралоксифен в дозе 60 мг/сут снижает уровень общего кальция, не влияет на уровень ПТГ. Данных о влиянии на МПК не достаточно.

Хирургическое лечение

Хирургическое удаление очага гиперпродукции ПТГ - единственное средство достижения стойкой ремиссии ПГПТ. Паратиреоидэктомия показана при манифестной форме ПГПТ и при наличии абсолютных показаний при мягкой форме ПГПТ (см. «Хирургическое лечение гиперпаратиреоза»).

Согласно международным рекомендациям от 2014 г., показаниям к хирургическому лечению асимптомной формы ПГПТ является наличие у пациента одного или нескольких из следующих признаков.

• Превышение уровня общего кальция в крови более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) выше верхней границы нормы.

• Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$.

• Снижение МПК менее -2,5 SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет в позвоночнике (L_1-L_4), шейке бедра *(femoral neck),* общем показателе бедра *(total hip)* и 33% лучевой кости (33% radius), компрессионные переломы тел позвонков по данным рентгенографии.

• Возраст меньше 50 лет.

• Кальций в суточной моче более 400 мг/сут + повышение других маркеров риска камнеобразования в моче (фосфор, сульфат SO_4, мочевая кислота и др.).

Согласно международным клиническим рекомендациям от 2008 г., гиперкаль-циурия в отсутствие нефролитиаза и нефрокальциноза не являлась показанием

к ПТЭ, поскольку гиперкальциурия сама по себе на тот момент не была доказана как фактор риска развития нефролитиаза при ПГПТ, а считалась лишь одним из факторов, вносящих вклад в образование камней в почках при ПГПТ. Однако на IV Международном симпозиуме по ведению пациентов с асимптомной формой ПГПТ в связи с появлением новых данных гиперкальциурия совместно с повышением других маркеров камнеобразования была включена в показания к проведению ПТЭ, что является единственным отличием от предыдущих рекомендаций. Таким образом, исследование суточной экскреции кальция с мочой рекомендуется в комплексе при первичном обследовании пациента с ПГПТ. Также суточная экскреция кальция с мочой с поправкой на СКФ может быть использована для дифференциальной диагностики семейной гипокальциурической гиперкальциемии.
Послеоперационное ведение пациентов требует восполнения недостатка кальция за счет введения его препаратов и препаратов активных метаболитов витамина D: кальций 1,5-3,0 г/сут, альфакальцидол 1-3 мкг/сут.

При выраженной гипокальциемии: кальция глюконат 80 мл на 150 мл 0,9% раствор натрия хлорида внутривенно капельно ежедневно. Целесообразен контроль содержания кальция крови в первую неделю после операции ежедневно.

Рецидивы заболевания после оперативного лечения среди спорадических случаев гиперпаратиреоза наблюдают в 5-10%, среди случаев в составе синдромов МЭН в 15-25%, среди пациентов с раком ОЩЖ в 32% случаев.

Примерные сроки нетрудоспособности

Активность восстановления трудоспособности пациентов зависит от тяжести дооперационного состояния. При отсутствии тяжелых нарушений трудоспособность восстанавливается уже через 1-2 нед после операции. При наличии выраженных костных нарушений восстановление МПК происходит очень быстро в течение первых 2-3 лет. Далее при наличии остеопороза можно назначать антирезорбтивную терапию, так как активность восстановительных процессов снижается.

Дальнейшее ведение

Пациентам с мягкой формой на фоне приема бисфосфонатов показано определение содержания кальция 1 раз в 3 мес, определение содержания ПТГ 1 раз в 6 мес и проведение остеоденситометрии 1 раз в 12 мес.

После проведенного хирургического лечения показан контроль содержания кальция в крови в течение 1-го месяца 1 раз в 2 нед, затем в течение полугода 1 раз в месяц, затем в течение полугода 1 раз в 3 мес; контроль содержания креатинина, фосфора, ЩФ в течение первых трех месяцев 1 раз в месяц, затем в течение года 1 раз в 3 мес; определение концентрации ПТГ 1 раз в 6 мес, проведение остеоден-ситометрии, УЗИ области ОЩЖ и почек 1 раз в 12 мес.

Информация для пациента

В раннем послеоперационном периоде при наличии тяжелых нарушений (повышенная хрупкость костей) необходимо предупредить пациентов о необходимости соблюдения повышенной осторожности в движениях, так как регресс миопатии и остеодистрофии позволяет увеличить физическую нагрузку, но темпы восстановления прочности кости не адекватны.

ПРОГНОЗ

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Большинство осложнений ПГПТ после успешного хирургического лечения регрессирует. Трудоспособность восстанавливается полностью, если до лечения не было выраженных деформаций скелета или тяжелого поражения почек, приведшего к ХПН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2011. - С. 253.

2. Кузнецов Н. С., Ким И. В., Кузнецов С. Н., Артемова А. М., Мокрышева Н.Г. Сравнительная характеристика методов топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе // Проблемы эндокринологии. - 2012. - №58 (3). - С. 3-8.

3. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral metabolism. - 8th ed. / editor-in-chief, Rosen C.J.; senior associate editors, Bouillon R., Compston J.E., Rosen V.; associate editors, Bauer D.C. et al. - Wiley-Blackwell, 2013.

4. Bringhurst F.R., Demay M.B. and Kronenberg H.M. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism // Williams Textbook of Endocrinology. - 12th ed. - Elsevier Saunders, 2011. - P. 1305-1349.

5. Bilezikian J. P., Khan A.A. and PottsJrJ. T. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2009 Feb. - Vol. 94 (2). - P. 335-339.

6. Silverberg S.J., Lewiecki E.M., Mosekilde L., Peacock M., Rubin M.R. Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2009 Feb. - Vol. 94 (2). - P. 351-365.

7. Udelsman R., Pasieka J.L., Sturgeon C., Young J.E. M., Clark O.H. Surgery for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2009 Feb. - Vol. 94 (2). - P. 366-372.

8. Khan A., Grey A., Shoback D. Medical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop //J. Clin. Endocrinol.

Metab. - 2009 Feb. - Vol. 94 (2). - P. 373-381.

9. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Eastell R., Silverberg S., Udelsman R., Marcocci C., Potts Jr J.T. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 99. - P. 3561-3569 (Epub. ahead of print).

10. Eastell R., Brandi M.L., Costa A.G., D'Amour, Shoback D.M., Thakker R.V. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 99. - P. 3570-3579 (Epub. ahead of print).

11. Silverberg S.J., Clarke B.L., Peacock M., Bandeira F., Boutroy S., Cusano N.E., Dempster D., Lewiecki E.M., Jian-Min L., Minisola S., Rejnmark L., Silva B.C., Walker M.D., Bilezikian J.P. Current Issues in the Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop // J. Clin.

Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 99. - P. 3580-3594 (Epub. ahead of print).

12. Udelsman R., Akerstrom G., Biagini C., Duh Q.-Y., Miccoli P., Niederle B. and Tonelli F. The Surgical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 99. - P. 3595-3606 (Epub. ahead of print).

13. Marcocci C., Bollerslev J., Khan A.A. and Shoback D.M. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014. - Vol. 99. - P. 3607-3618 (Epub. ahead of print).

14. Walker M.D., Rubin M. and Silverberg S.J. Nontraditional Manifestations of Primary Hyperparathyroidism // J. Clin. Densitom. - 2013. - Vol. 16 (1). - P. 40-47.

15. Cusano N.E., Silverberg S.J., Bilezikian J.P. Normocalcemic Primary Hyperparathyroi-

dism // J. Clin. Densitom. - 2013. - Vol. 16 (1). - P. 33-39.

16. Silverberg S.J., Walker M.D., Bilezikian J.P. Asymptomatic Primary Hyperparathyroi-

dism // J. Clin. Densitom. - 2013. - Vol. 16 (1). - P. 14-21.

17. Giusti F., Cavalli L., Cavalli T., Brandi M.L. Hereditary Hyperparathyroidism Syndromes // J. Clin. Densitom. - 2013. - Vol. 16 (1). - P. 69-74.

18. Khan A. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism // J. Clin. Densitom. -

2013. - Vol. 16 (1). - P. 60-63.

19. Dowthwaite S.A., Young J.E., Pasternak J.D., Yoo J. Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism // J. Clin. Densitom. - 2013. - Vol. 16 (1). - P. 48-53.

20. Grey A., Lucas J., Horne A., Gamble G., Davidson J.S., Reid I.R. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency // J. Clin.

Endocrinol. Metab. - 2005. - Vol. 90. - P. 2122-2126.

21. Fillée C., Keller T., Mourad M., Brinkmann T., Ketelslegers J.M. Impact of vitamin D-related serum PTH reference values on the diagnosis of mild primary hyperparathyroidism, using bivariate calcium/ PTH reference regions // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2012. - Vol. 76. - P. 785-789.

22. Wallace L. B., Parikh R.T., Ross L. V. et al. The phenotype of primary hyperparathyroidism with normal parathyroid hormone levels: how low can parathyroid hormone go? // Surgery. -

2011. - Vol. 150. - P. 1102-1112.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

АМЕНОРЕЯ

Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Геворкян М.А.

Аменорея - отсутствие менструации в течение 6 мес и более. Аменорея - не самостоятельное заболевание, а симптом патологии различных уровней репродуктивной системы, нейроэндокринных заболеваний, доброкачественных и злокачественных новообразований различных органов. Длительность нормального менструального цикла составляет 21-35 дней (в среднем 28 дней).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота аменореи в популяции среди женщин репродуктивного возраста составляет примерно 1,8-3,5%, среди студенток - 3,5-5%, а в структуре нарушений менструальной и генеративной функций - 10-15%. Первичная аменорея встречается гораздо реже, чем вторичная, и составляет около 10% в структуре всех форм аменореи.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Аменорея подразделяется на первичную и вторичную. Первичная аменорея - изначальное отсутствие менструаций. Вторичная аменорея - отсутствие менструации в течение 6 мес и более. Первичная аменорея может быть с нарушением развития вторичных половых признаков и без него. Вторичная аменорея возникает на фоне нормального развития вторичных половых признаков.

• **Первичная аменорея с задержкой полового развития.** ◊ Пороки развития гонад - дисгенезия гонад.

◊ Нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы. - Конституциональная форма задержки полового развития.

- Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.

- Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.

• **Первичная аменорея без задержки полового развития.**
◊ Пороки развития половых органов. - Гинатрезия. - Аплазия матки.

• **Вторичная аменорея.**

◊ Патология матки.

- Атрезия цервикального канала.

- Синдром Ашермана (внутриматочные синехии). ◊ Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.

- Аменорея на фоне потери массы тела.

- Психогенная аменорея.

- Гиперпролактинемия. ◊ Яичниковые формы аменореи.

- Синдром резистентных яичников.

- Преждевременная недостаточность яичников.

- Синдром гипергоможения гонадотропной функции.

Первичная аменорея

Первичная аменорея - отсутствие самостоятельных менструаций с пубертатного возраста. Выделяют первичную аменорею с нарушением развития вторичных половых признаков и без него.

КОД ПО МКБ-10

• N91.0 Первичная аменорея.

ДИАГНОСТИКА

Причины первичной аменореи:

• **с задержкой полового развития:**

◊ пороки развития гонад - дисгенезия гонад, синдром нечувствительности к андрогенам;

◊ нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы: конституциональная форма задержки полового развития, функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы;

• **без задержки полового развития:** пороки развития половых органов.

С точки зрения этиотропной классификации различают первичную аменорею центрального и яичникового генеза. Для первой характерно резкое снижение уровня гонадотропинов с последующей блокадой стероидогенеза в яичниках (гипогонадотропный гипогонадизм). Первичную аменорею яичникового генеза, сопровождающуюся избытком гонадотропинов, называют гипергонадотропной. Помимо указанных заболеваний, первичная аменорея характерна и при ВДКН. Критерии гипогонадизма в зависимости от уровня гонадотропинов: гипергонадо-тропный (ФСГ >30 ЕД/л), нормогонадотропный (ФСГ 1,6-11 ЕД/л) и гипогона-дотропный (ФСГ <1,6 ЕД/л).

Показания к диагностическому обследованию:

• отсутствие менархе (первой менструации) в возрасте 16 лет и старше;

• отсутствие признаков полового созревания (молочных желез, полового оволосения) в возрасте 14 лет и старше;

• отсутствие менархе в течение 3 и более лет от начала появления и развития вторичных половых признаков;

https://t.me/medicina_free

• несоответствие показателей роста и массы тела хронологическому возрасту (или несоответствие биологического возраста календарному).

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ГОНАД - ДИСГЕНЕЗИЯ ГОНАД

Дисгенезия гонад - наиболее частая причина (30-43%) среди всех форм первичной аменореи на фоне отсутствия вторичных половых признаков.

Код по МКБ-10

• Q50.0 Врожденное отсутствие яичника.

Этиология

Дисгенезия гонад - это врожденное заболевание, при котором в результате хромосомных аномалий отсутствует функционально активная гормонпродуци-рующая ткань яичников.

Патогенез

Для развития яичников необходимо наличие двух половых Х-хромосом, т.е. женский кариотип - 46,ХХ. В ходе мейотического деления половых клеток возможно возникновение аномального набора половых хромосом. При слиянии таких половых клеток в оплодотворенную яйцеклетку попадает патологический набор хромосом. Хромосомные дефекты могут быть количественными: отсутствие одной хромосомы (моносомия 45,Х), удвоение или утроение числа хромосом (47,ХХХ или 47,XXY-полисомия). Возможно образование мозаичных наборов хромосом, когда клоны клеток имеют различный набор хромосом. В результате неправильного морфофунк-ционального развития яичники не могут продуцировать половые стероиды. Дефицит эстрогенов по принципу обратной связи приводит к повышению синтеза гонадотропи-нов, поэтому эта аменорея является гипергонадотропной. Кроме того, в Х-хромосоме находятся гены, детерминирующие не только половое, но и соматическое развитие. Возможны различные клинические формы дисгенезии гонад.

Дисгенезия гонад - наиболее распространенная причина первичной аменореи на фоне отсутствия вторичных половых признаков. При этой врожденной патологии отсутствует функционально активная гормонпродуцирующая ткань яичников, и вследствие дефицита эстрогенов по принципу обратной связи содержание гонадотропинов повышено.

Для всех форм дисгенезии гонад характерно отсутствие или резкое недоразвитие вторичных половых признаков, генитальный инфантилизм, признаки атрофии слизистых оболочек вульвы и влагалища. Секреция ФСГ и ЛГ повышена; уровень эстрогенов и прогестерона снижен. УЗИ и лапароскопия позволяют обнаружить отсутствие матки и маточных труб, а также яички (если они расположены в брюшной полости).

Синдром Шерешевского-Тернера

Для этой формы характерен кариотип 45,Х.

Код по МКБ-10

• Q96.0 Кариотип 45,Х.

Клиническая картина

Жалобы на отсутствие менструации или крайне редко на нарушение менструального цикла.

Кариотип 45,Х0 или имеет мозаичный характер - 45,Х/46,ХХ, 45,Х0/46,XY. Клиническая картина отличается вариабельностью симптомов и зависит от процентного соотношения нормального и абберантного клона клеток. Чем выше процент клона клеток с кариотипом 45,Х, тем больше больные клинически соответствуют фенотипу, характерному для синдрома Шерешевского-Тернера. Всегда имеет место генитальный инфантилизм. Обязательна соматическая патология.

Диагностика

Диагностика в первую очередь основывается на описанной выше типичной для каждой формы дисгенезии гонад клинической картине. *Анамнез*

В анамнезе частота перенесенных заболеваний не выше, чем в популяции. *Физикальное обследование*

Определяют недоразвитие вторичных половых признаков, генитальный инфантилизм. При физикальном исследовании - специфический внешний вид: низкий рост (не более 150 см), диспластичное телосложение с короткой шеей, низкая линия роста волос, кожные складки от сосцевидных отростков до акромиальных, микрогнатия и высокое нёбо, низкое расположение ушных раковин, вальгусная деформация локтевых и коленных суставов. Половое оволосение скудное, молочные железы резко гипопластичны, т.е. проявляются признаки выраженного гени-тального инфантилизма. При гинекологическом исследовании признаки атрофии слизистых оболочек вульвы и влагалища, матка уменьшена в размерах, яичники не определяются.

Лабораторные исследования

Наиболее информативно определение гормонов в сыворотке крови, для которых характерно резкое повышение уровня гонадотропинов (ЛГ, ФСГ), сниженные концентрации эстрадиола.

Генетическое обследование включает определение полового хроматина в букальных мазках и кариотипа, при котором выявляют отсутствие полового хроматина и типичный для той или иной формы кариотип.

Гормональная проба с гестагенами отрицательная, что доказывает выраженный дефицит эстрогенов; проба с эстрогенами и гестагенами положительная, что исключает маточную форму аменореи.

Инструментальные исследования

При УЗИ определяют яичники в виде соединительнотканных тяжей длиной 1-1,5 см, шириной 0,3-0,5 см с отсутствием фолликулов, эндометрий линейный, уменьшение размеров матки.

Таким образом, различные формы дисгенезии гонад обусловлены мозаичным кариотипом и отличаются особенностями клинической картины. Но для всех форм данного заболевания имеются общие диагностические критерии:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• первичная аменорея;

• отсутствие или резкое недоразвитие вторичных половых признаков, гени-тальный инфантилизм;

• УЗИ-признаки дисгенетичных гонад;

• высокий уровень гонадотропинов, особенно ФСГ, соответствующий постме-нопаузальному возрасту;

• кариотип с аномальным набором половых хромосом, отсутствие или значительное снижение полового хроматина;

• отрицательная проба с гестагенами, но положительная с эстрогенами и геста-генами, что исключает маточную форму первичной аменореи.

Дифференциальная диагностика

Проводится с первичной аменореей с нарушением развития половых признаков гипоталамического генеза. Основной критерий - отсутствие клинических проявлений психоневрологических симптомов у пациенток с дисгенезией гонад. Частота перенесенных заболеваний не выше, чем в популяции.

Лечение

Терапия дисгенезии гонад зависит от наличия в кариотипе Y-хромосомы. В связи с высоким риском малигнизации гонад при ее наличии необходимо их оперативное удаление эндоскопическим доступом в возрасте до 20 лет. При отсутствии в кариотипе Y-хромосомы или после оперативного удаления гонад проводят менопаузальную гормональную терапию (МГТ), которая направлена на:

• феминизацию фигуры, развитие полового оволосения, молочных желез, матки;

• подавление уровня гонадотропинов;

• развитие циклических изменений в эндометрии с менструальной реакцией;

• профилактику эстроген-дефицитных состояний;

• социальную адаптацию;

• улучшение качества жизни.

МГТ начинают с приема эстрогенов в небольших дозах в парентеральном режиме до появления первой менструальноподобной реакции. Затем рекомендуют переходить на циклическую гормонотерапию, включающую гестагенные препараты для профилактики гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез.

Пациенты с синдромом Шерешевского-Тернера отличаются низким ростом, поэтому лечение половыми стероидами при типичной форме дисгенезии гонад начинают не ранее 15 лет, чтобы не ускорять закрытие зон роста костей. Для пациенток, страдающих чистой формой дисгенезии гонад, напротив, характерен достаточно высокий рост. Лечение таких пациенток целесообразно начинать с больших доз эстрогенов для ускорения закрытия зон роста костей и их оссификации.

Для имитации становления эндокринной функции яичников в пубертатном периоде рекомендуют начинать с непрерывного приема внутрь малых доз натуральных эстрогенов в течение 6-12 мес, после чего можно переходить на циклическую бигормональную терапию, имитирующую двухфазные циклы. Эффективны синтетические прогестины, применяемые по 14- или 21-дневной схеме. Прием эстрогенов способствует развитию вторичных половых признаков и половых органов, а также появлению регулярных менструальноподобных реакций. Гестагенный компонент позволяет избежать развития симптомов гиперэстрогении (мастопатии, гиперплазии эндометрия).

При смешанной форме дисгенезии гонад в яичниках часто развиваются опухоли. В случае гистологического подтверждения злокачественного процесса в рудиментарных придатках гормонотерапию не проводят.

Лечение больных с дисгенезией гонад на протяжении всего периода полового созревания обеспечивает максимальный эффект феминизации. Вероятнее всего, выраженность реакции органов-мишеней на гормонотерапию зависит от первично обусловленной чувствительности рецепторов к эстрогенам. Терапия необходима в течение всего репродуктивного периода, и перерывы нежелательны, поскольку вызывают резкую реакцию гипоталамуса на отмену.

У пациентов старше 20 лет рекомендуют МГТ либо комбинированные контрацептивы для приема внутрь, предпочтительнее трехфазные, имитирующие физиологические колебания уровня гормонов яичников в организме (левоноргестрел+этинилэстрадиол с 5-го по 25-й день индуцированного эстрогенами цикла на протяжении длительного времени). Возможно применение микро-дозированных контрацептивных гормонов последнего поколения (таких как де-зогестрел+этинилэстрадиол, гестаген+этинилэстрадиол). После 35 лет оправдан переход на натуральные эстрогены в сочетании с гестагенами, т.е. МГТ.

Лечение длительное: до наступления возраста естественной менопаузы (51 год). При этом необходим динамический контроль во избежание развития гиперпластических процессов в гормонзависимых органах.

Препараты выбора должны быть не только эффективны, но и безопасны. Восстановление генеративной функции возможно с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий с донацией яйцеклеток.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Все эти формы первичной аменореи характеризуются низким содержанием гонадотропинов, поэтому их еще называет гипогонадотропными. Частота их в структуре первичной аменореи составляет 25-40%.

Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы Код по МКБ

(N91.0) Данная форма аменореи сопровождается задержкой полового развития и может быть следствием недостаточного питания, хронических инфекций, интоксикаций, заболеваний почек, печени, анемии и других эстрагенитальных заболеваний.

Около 10-14% функциональных причин нарушений гипоталамо-гипофизарной системы составляет конституциональная форма задержки полового развития, часто наследственно обусловленная. При этой форме первичной аменореи пубертатный период как бы сдвинут во времени на более поздние сроки. Развитие молочных желез, полового оволосения и менархе наступает в возрасте

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

старше 16 лет. Это отсроченное половое созревание характерно для народов, населяющих северные регионы, имеет конституциональный характер, что связано, очевидно, с климатическими, алиментарными факторами и имеет наследственную природу.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется отсутствием менструации, недоразвитием вторичных половых признаков, генитальным инфантилизмом. Других жалоб пациентки не предъявляют.

Диагностика

Анамнез

В анамнезе частота перенесенных заболеваний не выше, чем в популяции. Наиболее информативно определение гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) крови, уровень которых соответствует пубертатному возрасту. Диагностическое значение имеет также определение костного возраста по рентгенографической картине костей кистей, запястья и нижней трети предплечья. Костный возраст (или биологический) при этой форме задержки полового развития на 2-4 года отстает от календарного.

Основные диагностические признаки гипогонадотропной аменореи:

• диспропорция телосложения, гипоплазия наружных половых и внутренних половых органов, а также молочных желез;

• нарушение продукции гормонов: снижение уровня и ациклическая продукция ФСГ, ЛГ, гипоэстрогения, гипопрогестеронемия, уровень пролактина в норме или повышен, ановуляция.

Обследование

При физикальном обследовании морфотип характеризуется евнухоидным телосложением, недоразвитием вторичных половых признаков; при гинекологическом исследовании - наружные и внутренние половые органы недоразвиты.

Лабораторные исследования

При гормональном исследовании обнаруживают низкий уровень гонадотропи-нов, эстрадиола; определение других гормонов неинформативно. *Инструментальные исследования*

При УЗИ органов малого таза эндометрий линейный, матка уменьшена в размерах.

Лечение

Лечение гипогонадотропной первичной аменореи дифференцированное и зависит от характера поражения гипоталамо-гипофизарной системы (функционального или органического). К функциональным нарушениям гипоталамо-гипофизарной системы принадлежит изолированная гонадотропная недостаточность.

Лечение начинают, не дожидаясь окончания периода полового созревания. Комплексная терапия направлена на нормализацию функции диэнцефальной области (при соответствующих показаниях проводится совместно с неврологом, психоневрологом). При изолированной гипофизарной недостаточности и врожденном дефиците гонадотропинов необходима МГТ препаратами половых стероидов. В случае конституциональной задержки полового развития в течение 6-12 мес проводится динамическое наблюдение, в дальнейшем при отсутствии самостоятельной индукции пубертата - проведение МГТ. Инициация пубертата проводится препаратами эстрогенов. После этого выполняют УЗИ половых органов, определяя

наличие фолликулов, определяют уровень эстрадиола. При отсутствии фолликулов, гипоэстрогении и отсутствии менструальноподобных выделений дальнейшее назначение препаратов из ряда прогестерона нецелесообразно. При появлении фолликулов, увеличении яичников, повышении уровня эстрогенов и появлении менструальноподобных выделений МГТ продолжают по общепринятым схемам.

Через год монотерапии эстрогенами переходят к циклической МГТ эстроген-гестагеновыми препаратами. При желании пациентки забеременеть используют методы стимуляции овуляции. При выборе схемы лечения учитывают степень развития вторичных половых признаков и половых органов пациентки. Длительность терапии зависит от полового развития и характера менструального цикла больной.

Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

Самая частая среди органических причин - краниофарингиома - опухоль, развивающаяся из ткани ножки гипофиза. Опухоль доброкачественная, часто подвергается кальцинозу, что облегчает ее диагностику на рентгенограмме черепа. Опухоль располагается супраселлярно.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется сильными головными болями, неврологической симптоматикой. Лечение оперативное.

• К редким формам органической патологии гипоталамо-гипофизарной системы относится синдром Кальмана - первичная аменорея в сочетании с аносмией, т.е. неспособностью воспринимать запахи. Это заболевание имеет генетическую, наследственную причину. Дефектный ген локализуется в Х-хромосоме и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Клиническая картина характеризуется инфантилизмом наружных и внутренних половых органов, отсутствием вторичных половых признаков и аносмией, что облегчает диагностику.
• Хотя диагностика таких форм первичной аменореи с задержкой полового развития не представляет трудности, выявление причин нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы достаточно сложно. Все описанные формы клинически однотипны и характеризуются евнухоидным телосложением, резким недоразвитием наружных и внутренних половых органов, отсутствием или резким недоразвитием вторичных половых признаков. Для выяснения причин аменореи помогает наличие таких особых симптомов, как неврологические нарушения и аносмия.

Диагностика *Лабораторные исследования*

При гормональных исследованиях определяют низкий уровень гонадотропи-нов, поэтому все эти формы первичной аменореи называют гипогонадотропными в отличие от описанных выше пороков развития гонад, для которых характерен гипергонадотропизм. Однако общим является резкое снижение содержания эстрогенов в крови.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Гормональные пробы позволяют не только доказать выраженную степень дефицита эстрогенов, но и уточнить уровень поражения: гипофиз или гипоталамус. Повышение концентраций гонадотропинов после введения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона свидетельствует о сохраненных резервных возможностях гипофиза и подтверждает гипоталамический уровень поражения. Повышение уровня эстрадиола после введения гонадотропных препаратов - свидетельство сохраненной функциональной активности яичников. Проба с геста-генами всегда отрицательна, а с эстрогенами и гестагенами - положительная, что исключает маточную форму первичной аменореи.

Инструментальные исследования

При УЗИ размеры яичников уменьшены за счет множества мелких антральных фолликулов и отсутствия растущих фолликулов (мультифолликулярные яичники), эндометрий тонкий, размеры матки уменьшены.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с дисгенезией гонад. Основной отличительный признак - отсутствие психоневрологических симптомов у пациенток с дисгенезией гонад. Важную роль отводят гормональным исследованиям, при которых у всех пациенток определяют низкие уровни эстрадиола, но концентрации гонадотропинов при дисгенезии гонад повышенные, а у пациенток с функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы - сниженные.

Лечение

Лечение функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы - МГТ препаратами половых стероидов. МГТ необходима для развития вторичных половых признаков и менструальных выделений, которые положительно влияют на психику женщины. Кроме того, МГТ ликвидирует проявления дефицита эстрогенов в сердечно-сосудистой и костной системах.

Если у пациенток, перенесших тяжелые нейроинфекции (менингит, энцефалит), в клинической картине превалируют психоневрологические симптомы, то лечение проводят совместно с психоневрологами.

Восстановление репродуктивной функции возможно с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ Коды по МКБ-10

• Q50 Врожденные аномалии [пороки развития] яичников, фаллопиевых труб и широких связок.

◊ Q50.0 Врожденное отсутствие яичника.

◊ Q50.1 Кистозная аномалия развития яичника.

◊ Q50.2 Врожденный перекрут яичника.

◊ Q50.3 Другие врожденные аномалии яичника.

◊ Q50.4 Эмбриональная киста фаллопиевой трубы.

◊ Q50.5 Эмбриональная киста широкой связки.

◊ Q50.6 Другие врожденные аномалии фаллопиевой трубы и широкой связки.

• Q51 Врожденные аномалии [пороки развития] тела и шейки матки. ◊ Q51.0 Агенезия и аплазия матки.

◊ Q51.1 Удвоение тела матки с удвоением шейки матки и влагалища.

◊ Q51.2 Другие удвоения матки.

◊ Q51.3 Двурогая матка.
◊ Q51.4 Однорогая матка.

◊ Q51.5 Агенезия и аплазия шейки матки.

◊ Q51.6 Эмбриональная киста шейки матки.

◊ Q51.7 Врожденный свищ между маткой и пищеварительным и мочеиспускательным трактами. ◊ Q51.8 Другие врожденные аномалии тела и шейки матки. ◊ Q51.9 Врожденная аномалия тела и шейки матки неуточненная.

• Q52 Другие врожденные аномалии [пороки развития] женских половых органов.

◊ Q52.0 Врожденное отсутствие влагалища.

◊ Q52.1 Удвоение влагалища. Исключено: удвоение влагалища с удвоением

тела и шейки матки (Q51.1). ◊ Q52.2 Врожденный ректовагинальный свищ.

◊ Q52.3 Девственная плева, полностью закрывающая вход во влагалище.

◊ Q52.4 Другие врожденные аномалии влагалища.

◊ Q52.5 Сращение губ.

◊ Q52.6 Врожденная аномалия клитора.

◊ Q52.7 Другие врожденные аномалии вульвы.

◊ Q52.8 Другие уточненные врожденные аномалии женских половых органов.

◊ Q52.9 Врожденная аномалия женских половых органов неуточненная.

Гинатрезия, атрезия части влагалища

Гинатрезия, атрезия части влагалища - это отсутствие девственной плевы и нижней трети влагалища.

Код по МКБ-10

• Q52.3 Девственная плева, полностью закрывающая вход во влагалище. **Этиология и патогенез**

https://t.me/medicina_free

Данный порок развития возникает в результате нарушения канализации нижнего отдела урогенитального синуса, из которого формируется нижняя треть влагалища в период внутриутробного развития. Причины изучены недостаточно. Важно помнить, что у 40% пациенток имеются пороки мочевыделительной системы.

Клиническая картина

При атрезии гимена или части влагалища пациентки жалуются на циклические боли внизу живота, что связано с нарушением оттока менструальной крови и формированием гематокольпоса и гематометры (скоплением крови в верхней части влагалища и матке). Других жалоб пациентки не предъявляют.

Диагностика

Диагностика сложности не представляет. *Анамнез*

В анамнезе частота перенесенных заболеваний не выше, чем в популяции. *Физикальное обследование*

При физикальном обследовании морфотип женского типа, нормальное развитие вторичных половых признаков. При гинекологическом исследовании атрезия гимена или слепо заканчивающееся влагалище.

Лабораторные исследования

При исследовании уровня гормонов крови определяют их соответствие возрасту.

При УЗИ - яичники нормальных размеров, увеличенные размеры матки с расширенной полостью (гематометра). **Лечение**

Лечение хирургическое и сводится к рассечению гимена или перегородки влагалища, что нормализует менструальную и в дальнейшем генеративную функцию.

Аплазия матки (синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера)

Аплазия матки - отсутствие матки, часто сочетается с отсутствием влагалища. Точно установлено, что в яичниках происходит нормальный фолликулогенез, синтез стероидов, овуляция и образование желтых тел. Поэтому нарушения полового развития при этом синдроме нет.

Код по МКБ-10

• Q51.0 Агенезия и аплазия матки.

• Q52.0 Врожденное отсутствие влагалища.

Клиническая картина

Пациентку ничего не беспокоит, кроме отсутствия менструации.

Диагностика

Физикальное обследование

При физикальном обследовании устанавливают нормальное развитие вторичных половых признаков, женский морфотип. При гинекологическом исследовании диагноз сложности не представляет в случае аплазии влагалища и матки. При аплазии только матки имеется нижняя треть слепо заканчивающегося влагалища, что подтверждают при вагиноскопии (у девственниц).

Лабораторные исследования

Гормональные исследования дают мало информации, уровни гонадотропинов и половых стероидов - в пределах возрастных нормативов и циклически меняются.

Проба с гестагенами, гестагенами и эстрогенами отрицательная, что подтверждает маточную форму аменореи.

Инструментальные исследования

УЗИ окончательно подтверждает диагноз, при этом определяются нормальных размеров яичники и отсутствие матки.

Лечение

Лечение хирургическое - кольпопоэз из тазовой брюшины вагинальным доступом параллельно с лапароскопией. После пластической операции возможна половая жизнь. Гормональная терапия не показана ввиду нормальной функции яичников. Необходим эхографический контроль за состоянием яичников, поскольку при отсутствии матки в них часто формируются функциональные кисты. Своевременная антигонадотропная терапия (КОКи в пролонгированном режиме) способствует их регрессу. Генеративная функция может быть выполнена с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в программе суррогатного материнства.

Вторичная аменорея

Вторичная аменорея - это отсутствие менструации в течение 6 мес и более. При этой форме аменореи нарушения развития вторичных половых признаков не наблюдается, поскольку пубертатный период протекает в соответствующих возрастных пределах.

КОД ПО МКБ-10

• N91.1 Вторичная аменорея.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В отличие от первичной, вторичная аменорея встречается часто и составляет до 75% случаев в структуре всех форм аменореи. Это частый симптом СПКЯ, метаболического синдрома, нарушений функции надпочечников, щитовидной железы. На долю вторичной аменореи при названных нейроэндокринных синдромах приходится более 50%. Эти формы вторичной аменореи изложены в соответствующих разделах.

t.me/medicina_free

Ниже разбираются остальные варианты вторичной аменореи, возникающие в результате травм, заболеваний матки и функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы.

ЗАБОЛЕВАНИЯ МАТКИ

Атрезия цервикального канала

Атрезия цервикального канала - отсутствие менструаций в результате травматических внутриматочных манипуляций, выскабливаний, при которых повреждается базальная мембрана эндоцервикса.

Эпидемиология

Частота данной формы аменореи составляет примерно 5-7% в структуре вторичной аменореи.

Этиология

Данная форма аменореи возникает после абортов, выскабливаний, электроко-низации шейки матки.

Патогенез

В результате травмы разрушается слизистая оболочка цервикального канала до базальной мембраны, активируются факторы адгезии, что приводит к спаечному процессу.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется отсутствием менструации после хирургических вмешательств, перечисленных выше. Важный симптом - циклические боли вследствие нарушения оттока менструальной крови.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании анамнеза (предшествующий аборт и т.д.), клинической картины и данных УЗИ, произведенном при болях, когда выявляют расширение полости матки и скопление в ней жидкости (гематометра).

Гормональные исследования неинформативны, поскольку функция яичников не нарушена. Пробы с гестагенами, эстрогенами и гестагенами отрицательные, что указывает на маточный уровень поражения репродуктивной системы.

Лечение

Восстановление проходимости цервикального канала при зондировании можно проводить амбулаторно только при своевременной диагностике. При длительности аменореи более 6-12 мес показана гистерорезектоскопия.

Внутриматочные синехии (синдром Ашермана)

Внутриматочные синехии (синдром Ашермана) - следствие частых, грубых выскабливаний или эндометритов. **Код по МКБ-10**

• N85.6 Внутриматочные синехии. **Эпидемиология**

Частота составляет примерно 3% среди причин вторичной аменореи.

Этиология и патогенез

Как при атрезии цервикального канала. Нередко синдром Ашермана развивается после резектоскопий больших субмукозных миом на широком основании, после абортов.

Клиническая картина

В отличие от атрезии цервикального канала, циклических болей пациентки не отмечают. Частая ошибка практикующих врачей - поиск эндокринных нарушений при аменорее после аборта. Нет ни одного нейроэндокринного синдрома, который был бы причиной аменореи после аборта или диагностического выскабливания!

Диагностика

Диагностика основана на данных анамнеза - отсутствие менструации после различных хирургических вмешательств. Уровень половых и гонадотропных гормонов в пределах нормы, поэтому эту форму аменореи называют нормогона-дотропной.

Внутриматочные синехии можно заподозрить по данным трансвагинальной эхографии.

Важное диагностическое значение имеет отрицательная проба с гестагенами, эстрогенами и гестагенами. При гистероскопии и гистеросальпингографии выявляют типичную картину внутриматочных синехий.

Лечение

Лечение хирургическое и заключается в рассечении спаек при гистерорезек-тоскопии. После операции рекомендована гормональная терапия препаратами

натуральных половых стероидов [например, дидрогестерон+эстрадиол (фемостон 2/10•)] в течение 3-6 мес.

При подозрении на инфекционный генез синдрома Ашермана (по данным анамнеза) производят выскабливание с последующим бактериологическим и микробиологическим исследованием. После хирургического рассечения внутри-маточных синехий проводят антибактериальную терапию и в течение 3-6 мес гормональную терапию комбинированными препаратами натуральных половых стероидов. Препараты КОК применять не следует, так как они препятствуют пролиферации эндометрия, способствуя в нем развитию атрофических процессов.

Ошибки и необоснованные назначения

После установления менструального цикла и формирования вторичных половых признаков необходимо заменить монотерапию эстрогенами на комбинированную терапию эстроген-гестагенными препаратами.

Частой ошибкой является несвоевременное проведение индукции полового созревания (табл. 17.1).

https://t.me/medicina_free

Таблица 17.1. Ошибки несвоевременного проведения индукции полового созревания

Ошибки	Комментарий
Раннее (до 13-14 лет) назначение препаратов эстрогенов у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера	Может привести к ускорению костного возраста и ухудшить ростовой прогноз. Лечение начинают с минимальной дозы эстрогенов, особенно при использовании синтетических эстрогенов (этинилэстрадиол)
Передозировка препарата при заместительной эстрогентерапии	Осложнения (мастопатия, гиперплазия эндометрия, миома матки), их можно избежать путем подбора адекватных препаратов и усиления гестагенного компонента комплексной терапии
Перерыв в МГТ при лечении дисгенезии гонад	Вызывают резкую реакцию гипоталамуса на отмену, способствуя формированию гипота-ламических нарушений
Попытки регуляции менструального цикла при лечении первичной аменореи центрального генеза без учета основного заболевания	Не эффективны

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ Аменорея на фоне потери массы тела Эпидемиология

В структуре вторичной аменореи эта форма аменореи составляет до 20-25%. **Профилактика**

Нормализация режима труда и отдыха, полноценное питание, особенно в период полового развития. Родители и учителя должны быть информированы об основах физиологического развития подростков.

Этиология

Причина снижения синтеза и выделения гонадотропных гормонов - это голодание. Очень часто эмоционально неустойчивые девушки 14-18 лет соблюдают косметическую низкокалорийную диету для достижения «идеальной фигуры». Оценить границу между небольшой потерей массы тела, которая не отражается на состоянии здоровья, и началом заболевания практически невозможно, так как патологические изменения на фоне голодания развиваются постепенно, а хорошее самочувствие сохраняется длительное время. Кроме того, реакция

организма на похудание индивидуальна и даже небольшая потеря массы тела (на 3-10%) может привести к началу заболевания. **Патогенез**

Патогенетические механизмы развития вторичной аменореи на фоне потери массы тела связаны с нарушением нейроэндокринного контроля синтеза и выделения гонадотропин-рилизинг-гормона. В результате снижения продукции гонадотропин-рилизинг-гормона уменьшается секреция гонадотропинов в гипофизе, поэтому эта форма вторичной аменореи относится к гипогонадотропным. Определенную роль играет уменьшение количества жировой ткани, которая является местом внегонадного синтеза половых стероидов. Быстрая потеря 10-15% жировой ткани не только в период пубертата, но и в постпубертатном периоде приводит к резкому прекращению менструации.

Клиническая картина

Вторичная аменорея - один из самых заметных признаков начала заболевания при соблюдении косметической диеты, что заставляет девушек обратиться именно к гинекологу. Хотя это только признак общего заболевания, связанного с голоданием. Пациентки тщательно скрывают факт соблюдения косметической диеты и голодание. Поэтому часто назначают неправильное лечение, в основном направленное на нормализацию менструального цикла приемом КОК, усугубляющих снижение гонадотропной функции. Толчком к соблюдению косметической диеты часто служит стресс, нейроинфекции, нетактичное замечание окружающих относительно дефекта фигуры или незначительной полноты. При потере массы тела на 5-18% резко прекращаются менструации без периода олигоменореи. На фоне продолжающейся потери массы тела нарастают симптомы голодания - бради-кардия, гипотония, гипогликемия, гипотермия, гастрит, запоры. В дальнейшем развивается кахексия с полной потерей аппетита и отвращением к еде. Эта симптоматика очень сходна с психическим заболеванием - нервной анорексией.

Диагностика

Диагноз аменореи на фоне потери массы тела можно поставить в поликлинических условиях на основании следующих критериев:

• соблюдение косметической диеты (выясняется при активном опросе);

• хронологическое совпадение потери массы тела и наступления вторичной аменореи.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании обращает на себя внимание резкое уменьшение количества подкожно-жировой ткани, снижение массы тела. Телосложение женского типа. Вторичные половые признаки развиты нормально. При гинекологическом исследовании - гипоплазия матки, атрофия слизистых оболочек вульвы и влагалища.

Лабораторные исследования

Гормональные исследования характеризуются снижением в крови уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола. При последовательном проведении гормональных проб выявляют резервные возможности различных уровней репродуктивной системы. Гестагеновая проба может быть положительной или отрицательной, что связано с длительностью аменореи. Проба с эстрогенами и гестагенами всегда положительная. Кломифеновая проба также может быть отрицательная или положительная, аналогично гестагеновой пробе. Функция гипофиза сохранена и доказывает гипоталамический генез патологии при проведении пробы с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Проба с гонадотропинами способствует нормальному росту и созреванию фолликулов, т.е. адекватной реакции яичников на стимуляцию.

Инструментальные исследования

При УЗИ органов малого таза яичники нормальных размеров, мультифоллику-лярные, эндометрий менее 5 мм, размеры матки уменьшены.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Лечение

Лечение во многом определяется психоэмоциональным состоянием пациентки и длительностью вторичной аменореи. Необходимо убедить пациентку в том, что основная причина заболевания - потеря массы тела. Диета должна быть высококалорийной, с питанием 5-6 раз в день, легкоусвояемой, с добавлением соленых и острых продуктов, повышающих аппетит. Обязательно назначение витаминов группы В, Е или поливитаминов, циклической витаминотерапии. Восстановление менструального цикла возможно только после нормализации массы тела и психоэмоционального статуса и во многом зависит от длительности аменореи. В результате лечения через 6-8 мес нормализуется масса тела, улучшается общее состояние и показатели гормонов крови, у 80% больных восстанавливается менструальный цикл. При отсутствии эффекта рекомендована гормонотерапия препаратами натуральных эстрогенов и гестагенов в течение 3-6 мес, что оказывает стимулирующий эффект на гипоталамические структуры. После нормализации массы тела можно проводить стимуляцию овуляции кломифеном цитратом с 5-го по 9-й день цикла по 100 мг в течение 4-6 циклов под ультразвуковым контролем мониторинга фолликулогенеза.

Прогноз

Прогноз благоприятный для восстановления менструальной и генеративной функций при своевременной диагностике и лечении.

Психогенная аменорея Эпидемиология

Частота в структуре вторичной аменореи примерно 4-6%.

Этиология

Вторичная аменорея в репродуктивном возрасте может быть следствием психоэмоциональных нарушений. В качестве примера всегда приводят аменорею военного времени.

Патогенез

Патогенез тот же, что при аменорее на фоне потери массы тела.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется внезапным прекращением менструации без предварительного периода олигоменореи. Отсутствуют также вегетативно-сосудистые симптомы, характерные для климакса.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании анамнеза и клинической картины. При гормональных исследованиях отмечается снижение уровня гонадотропинов и половых стероидов до базальных значений. При УЗИ яичники мультифолликулярные, нормальных размеров, эндометрий линейный, размеры матки уменьшены. Гестагеновая проба отрицательная. Проба с эстрогенами и гестагенами всегда положительная. Функция гипофиза сохранена и доказывает гипоталамический генез патологии при проведении пробы с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Проба с гонадотропинами способствует нормальному росту и созреванию фолликулов, т.е. адекватной реакции яичников на стимуляцию.

Лечение

При нормализации ситуации - ликвидации стресса - восстанавливается нормальная функция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. При отсутствии эффекта рекомендуется МГТ препаратами натуральных эстрогенов и гестагенов в течение 3-6 мес, что оказывает стимулирующий эффект на гипоталамические структуры.

ЯИЧНИКОВЫЕ ФОРМЫ ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕИ

Синдром резистентных яичников

Синдром резистентных яичников возникает у женщин в возрасте до 35 лет, характеризуется вторичной аменореей, макро- и микроскопически неизмененными яичниками и повышенным уровнем гонадотропинов.

Код по МКБ-10

• N91.2 Аменорея неуточненная.

Эпидемиология

Частота синдрома резистентных яичников составляет примерно 2-3% среди всех форм аменореи.

Этиология и патогенез

Причины возникновения синдрома резистентных яичников до конца не изучены. Возможно, что его развитие связано с генетически обусловленными дефектами рецепторного аппарата фолликулов. Есть данные, указывающие на аутоиммунную природу патологии - присутствие антител, блокирующих рецепторы к ФСГ в яичниках, что подтверждается частым сочетанием с различными аутоиммунными заболеваниями. Большая роль отводится внутрияичниковым факторам, регулирующим связывание ФСГ с рецепторами фолликулов.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется вторичной аменореей в возрасте до 35 лет. В анамнезе больных с синдромом резистентных яичников отмечают наследственную отягощенность по нарушениям менструальной и генеративной функции, большую частоту инфекционных и аутоиммунных заболеваний. Начало заболевания пациентки связывают с тяжелыми вирусными инфекциями, стрессовыми ситуациями. Помимо отсутствия менструации, у больных других жалоб нет. Возраст менархе своевременный, менструации постепенно приобретают характер олигоменореи, и до 35 лет развивается аменорея, беременности бывают редко. Важный информативный признак - отсутствие приливов и других вегетативно-сосудистых нарушений, характерных для синдрома истощения яичников и преждевременной менопаузы. Телосложение женского типа, ИМТ 20-24, вторичные половые признаки развиты правильно. При гинекологическом исследовании обращают на себя внимание гипоэстрогенные проявления: гиперемия и истончение слизистых оболочек вульвы, влагалища.

Диагностика

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Лабораторные исследования

Решающую роль в диагностике играют гормональные исследования, при которых определяются высокий уровень ЛГ и ФСГ и низкий уровень эстрадиола, уровень пролактина в пределах нормы. Гестагеновая проба отрицательная, проба с эстрогенами и гестагенами всегда положительная, проба с кломифеном отрицательная. При гипергонадотропных формах аменореи проведение кломифеновой пробы нецелесообразно, поскольку она направлена на повышение синтеза и выделения гонадотропинов, которые и так повышены. Реакция гонадотропной функции гипофиза на введение эстрогенов адекватная: снижение уровня ФСГ, что указывает на сохранность механизмов обратных связей и яичниковый генез заболевания. Также положительна проба с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, что указывает на сохраненные резервные возможности гипофиза.

Инструментальные исследования

При УЗИ определяются нормальных размеров яичники с множеством фолликулов диаметром до 5-6 мм; матка нормальных размеров, эндометрий тонкий.

Дифференциальная диагностика

Проводится с недостаточностью яичников, для которой характерно повышение уровня гонадотропинов (ЛГ, ФСГ), но в отличие от синдрома резистентных яичников по данным УЗИ в яичниках не визуализируются фолликулы, а симптоматика характеризуется наличием климактерических вегетативно-сосудистых симптомов.

Лечение

Лечение синдрома резистентных яичников предусматривает применение препаратов МГТ [например, дидрогестерон+эстрадиол (фемостон 2/10•)]. Терапия направлена на профилактику эстроген-дефицитных состояний и нормализацию менструального цикла, а также подавление уровня гонадотропинов. Восстановление генеративной функции возможно с помощью вспомогательных репродуктивных технологий путем эстракорпорального оплодотворения с донацией яйцеклетки.

Преждевременная недостаточность яичников

Преждевременная недостаточность яичников - это симптомокомплекс, характеризующийся вторичной аменореей, симптомами дефицита эстрогенов (приливы, потливость и др.) и повышением уровня гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) у женщин в возрасте до 40 лет, имевших в прошлом нормальную менструальную и генеративную функцию.

Код по МКБ-10

• E28.3 Первичная яичниковая недостаточность. **Эпидемиология**

Данная патология встречается в 1-3% в популяции и занимает до 10% в структуре различных форм аменореи.

Этиология и патогенез

Имеется множество теорий, объясняющих преждевременное истощение фолликулярного аппарата яичников. Одна из причин - хромосомные аномалии, в частности наличие трех X-хромосом. Показана семейная концентрация генов, ответственных за проявление данной патологии. Установлено, что различные неблагоприятные факторы, как в антенатальном, так и в постнатальном периоде (радиация, химические вещества, тератогенные ЛС, вирусы гриппа, краснухи, паротита), могут привести к повреждению гонад и замещению их соединительной тканью и апоптозу гормонально-активных клеток фолликулов. Вероятно, на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (инфекционные заболевания, интоксикации, стрессы) могут способствовать развитию синдрома истощения яичников. В результате резкого прекращения гормональной функции яичников по механизмам отрицательной обратной связи повышается продукция гонадо-либерина и, соответственно, гонадотропинов, поэтому данная форма аменореи относится к гипергонадотропным.

Преждевременная недостаточность яичников объединяет в себе 2 патологических состояния. Первое - синдром резистентных яичников, который возникает у женщин в возрасте до 35 лет, характеризуется вторичной аменореей, макро-и микроскопически неизмененными яичниками и повышенным уровнем гона-дотропинов. Начало заболевания пациентки связывают с тяжелыми вирусными инфекциями, стрессовыми ситуациями. Помимо отсутствия менструации, у больных других жалоб нет. Возраст менархе своевременный, менструации постепенно приобретают характер олигоменореи, и до 35 лет развивается аменорея, беременности бывают редко. Важный информативный признак - отсутствие приливов и других вегетативно-сосудистых нарушений, характерных для синдрома истощения яичников и преждевременной менопаузы. Телосложение женского типа, ИМТ 20-24, вторичные половые признаки развиты правильно. При гинекологическом исследовании обращают на себя внимание гипоэстрогенные проявления: гиперемия и истончение слизистых оболочек вульвы, влагалища. Уровень ЛГ и ФСГ повышен, уровень эстрадиола снижен, уровень пролактина в пределах нормы.

Вторым клинико-патогенетическим вариантом недостаточности яичников является синдром истощения, характеризующийся вторичной аменореей, симптомами дефицита эстрогенов (приливы, потливость и др.) и повышением уровня гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) у женщин в возрасте до 40 лет, имевших в прошлом нормальную менструальную и генеративную функцию. Синдром истощения яичников может развиться после субтотальной резекции яичников по поводу объемных образований яичников. Иногда при операциях по поводу трубной беременности, консервативной миомэктомии, синдрома поликистоза яичников и других проводят неоправданную резекцию яичников в связи с их так называемой кистозной дегенерацией. При этом снижается фолликулярный резерв яичников и впоследствии развивается их истощение. Об этом следует помнить практическим врачам и производить резекцию яичников строго по показаниям с максимальным сохранением коры яичников, содержащей запас примордиальных фолликулов.

Уровень гонадотропных гормонов и эстрадиола в крови снижен (в пределах базальных концентраций). При гинекологическом исследовании - уменьшение размеров матки, выраженная гипоэстрогения (сухость слизистых оболочек вульвы, влагалища) не отмечается.

Клиническая картина, в отличие от синдрома резистентных яичников, характеризуется наличием типичных для постменопаузы вегетативно-сосудистых проявлений: приливов, потливости, слабости, головных болей и т.д. с нарушением трудоспособности. Возраст менархе своевременный, менструальная и генеративная функции не нарушены длительное время. Заболевание начинается с аменореи, редко ей предшествует период опсоменореи. Для таких женщин ожирение не характерно. На фоне аменореи прогрессируют атрофические процессы в молочных железах и половых органах.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Диагностика

Диагностика основывается на данных анамнеза и клинической картины. *Лабораторные исследования*

Решающая роль принадлежит гормональным исследованиям, при которых определяется значительное повышение уровня гонадотропинов, особенно ФСГ, и резкое снижение уровня эстрадиола. Проба с гестагенами, эстрогенами и геста-генами, кломифеном отрицательная.

Инструментальные исследования

При трансвагинальной эхографии яичники уменьшены в размерах, фолликулы отсутствуют, матка меньше нормы, эндометрий линейный. **Дифференциальная диагностика**

Дифференциальная диагностика проводится с синдромом резистентных яичников и ранней менопаузой - возрастным, физиологическим, генетически детерминированным процессом. Климакс, как известно, проходит с постепенным угасанием функции репродуктивной системы. Прекращение менструаций не свидетельствует о прекращении гормональной функции яичников, которая продолжается в постменопаузе достаточно длительное время. При синдроме недостаточности яичников гестагеновая проба отрицательная, тогда как при ранней менопаузе может быть положительной. При синдроме недостаточности яичников резко, без периода опсоменореи, прекращается не только менструальная, но и гормональная функция яичников по типу кастрации, фолликулярный аппарат яичников отсутствует, поэтому стимуляция овуляции неэффективна. Эти данные важны для практикующих врачей, поскольку пациентки с синдромом недостаточности яичников часто обращаются именно по поводу вторичного бесплодия.

Лечение

Лечение направлено на профилактику и терапию эстроген-дефицитных состояний: вегетативно-сосудистых нарушений, урогенитальных расстройств, остеопо-роза и сердечно-сосудистых заболеваний. С этой целью проводят МГТ препаратами натуральных эстрогенов до возраста естественной менопаузы. На фоне лечения быстро проходят приливы, улучшается общее самочувствие, работоспособность. Восстановление генеративной функции возможно путем вспомогательных репродуктивных технологий с донацией яйцеклетки.

Синдром гиперторможения яичников

Эта форма вторичной аменореи характеризуется отсутствием менструации после длительного приема препаратов, тормозящих гонадотропную функцию гипофиза. Синдром гиперторможения яичников - ятрогенная патология.

Код по МКБ-10

• E89.4 Нарушение функции яичников, возникшее после медицинских процедур.

Этиология и патогенез

Торможение гонадотропной секреции после длительного ее подавления эстроген-гестагенными препаратами КОК приводит к развитию вторичной аменореи. Однако это происходит далеко не у всех женщин, принимающих годами КОК. Полагают, что синдром гиперторможения яичников после приема КОК развивается при генетически обусловленной недостаточной секреции гипоталамического рилизинг-гормона, а также при приеме препаратов II поколения: КОК последнего поколения не обладают подобными эффектами. Торможение гормональной функции яичников применяют с терапевтической целью при рецидивирующих гиперпластических процессах эндометрия. Гиперторможение в подобных случаях достигается подавлением функции гипоталамических структур и, как следствие, гипофиза и яичников. Подавление гонадотропной функции гипофиза может быть следствием химиотерапии, лучевого воздействия по поводу опухолей экстрагенитальной системы.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется отсутствием менструаций без каких-либо вегетативно-сосудистых проявлений, характерных для синдрома истощения яичников и преждевременной менопаузы.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании данных анамнеза, клиники и определения гонадотропинов. Уровень гонадотропных гормонов и эстрадиола в крови снижен (в пределах базальных концентраций).

Анамнез

В анамнезе частота перенесенных острых респираторных вирусный инфекций выше, чем в популяции, возраст менархе своевременный или поздний, возможны нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома.

Физикальное обследование

При гинекологическом исследовании - уменьшение размеров матки, выраженная гипоэстрогения (сухость слизистых оболочек вульвы, влагалища) не отмечается.

Инструментальное обследование

При УЗИ - уменьшение размеров матки, эндометрий не более 3-5 мм, размеры яичников соответствуют норме, фолликулярный аппарат выражен по типу муль-тифолликулярных яичников.

Лечение

Синдром гиперторможения яичников после приема КОК, как правило, лечения не требует. Менструации восстанавливаются через 3-4 мес самостоятельно.

Эффективно применение кломифена цитрата после менструальной реакции в ответ на пробу с гестагенами. Кломифена цитрат назначают в дозе 100 мг с 5-го по 9-й день цикла под контролем ультразвукового мониторинга фолликулогенеза. *Ошибки и необоснованные назначения при вторичной аменорее*

• Частая ошибка практикующих врачей - поиск эндокринных нарушений при аменорее после аборта. Нет ни одного нейроэндокринного синдрома, который был бы причиной аменореи после аборта или диагностического выскабливания.

https://t.me/medicina_free

• Ошибочное назначение КОКов при вторичной аменорее, связанной с дефицитом массы тела, поскольку такая терапия будет еще сильнее угнетать гона-дотропную функцию.

• Длительная монотерапия эстрогенами у женщин с сохранной маткой при преждевременной недостаточности яичников не показана, так как может привести к гиперплазии и раку эндометрия. При истощении фолликулярного аппарата яичников стимуляция яичников не показана.

В заключение следует обратить внимание практикующих врачей на то, что в подавляющем большинстве аменорея сопровождается гипоэстрогенией, манифестирующей впоследствии сердечно-сосудистыми заболеваниями, остеопо-розом, снижением качества жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. - М., 2000. - С. 166-180.

2. Марченко Л.А., Тагиева Г.В. // Пробл. репродукции. - 2004. - №4. - С. 15-21.

3. Манухин И. Б, Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. - М., 2013. - С. 70-95.

4. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - М., 2003. - С. 179-

181.

5. Nanette F. Santoro, Genevieve Neal-Perry // Amenorrhoea: A Case-Based, Clinical Guide. - Humana Press, 2014.

6. Schillings W. et al. Novae's Gynecology. - 13th ed. - 2002. - S. 5. - Ch. 24. - P. 821.

7. SperoffL. et al. // Clin. Gynecol. Endocrinol. Infertil. - Ed. 8. - 2011.

8. David A., Klein M. D. et al. // Amenorrea: An Approch to Diagnosis and Management // Am. Fam. Physician. - 2013. - Vol. 1, N 87 (11). - P. 781-788.

НАРУШЕНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА

Деркач Д.А.

Термин «синдром гермафродитизма» заменен в 2006 г. на **«НФП»** с указанием вида.

СИНОНИМЫ

Псевдогермафродитизм, гермафродитизм, интерсексуальность в настоящее время используются все реже.

Нарушения половой дифференцировки - обширная группа заболеваний с высокой клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью. Это врожденное состояние, обусловленное хромосомным, гонадным или соматическим нарушениями, приводящими к несоответствию строения наружных половых органов гендерной принадлежности гонад и генегическому полу. Формально все нарушения половой дифференцировки можно разделить на 3 большие группы: нарушения гонадной дифференцировки, неадекватная вирилизация индивидуумов с кариотипом 46ХУ и состояния, связанные с маскулинизацией и вирилизацией индивидуумов с кариотипом 46ХХ.

КОД ПО МКБ-10

• Q56 Неопределенность пола и псевдогермафродитизм.

НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Скорейшее установление формы нарушений половой дифференцировки важно для прогноза и выбора метода лечения, включая соответствующую хирургическую коррекцию. Основной вопрос, возникающий при рождении ребенка с интерсексуальными гениталиями, - установление гражданского пола. Поэтому обязательно проведение молекулярно-генетических исследований, в том числе обязательного кариотипирования новорожденного с интерсексуальными гениталиями и УЗИ органов малого таза с определением половой принадлежности гонад, что позволит избежать многих диагностических ошибок. Значительно сложнее и трагичнее обстоит дело с взрослыми пациентами, у которых пол ранее был выбран или установлен неправильно.

Больной 21 года, зарегистрированный в настоящий момент в мужском поле, обратился с жалобами на недостаточное развитие оволосения по мужскому типу. При обследовании в Эндокринологическом научном центре Минздрава РФ диагностирован синдром парциальной нечувствительности к андрогенам, при которой выбор женского пола предпочтителен. При рождении: наружные половые органы бисексуальны, зарегистрирован в женском поле. В 1,5 года оперирован по поводу паховой грыжи. Содержимым грыжевого мешка оказалось яичко. Определен карио-тип - 46XY. Родители воспитывали больного в мужском поле. Назначение андрогенов не дало ожидаемого результата. В 12 лет оперирован по поводу гинекомастии. Неправильная оценка ситуации привела к тому, что к моменту консультации пациент перенес 23 маскулинизирующих операции, в том числе подкожную мастэк-томию. Психологически неадекватно адаптирован в мужском поле. Терапия препаратами тестостерона не дала адекватного эффекта (рис. 17.1, см. цв. вклейку).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота врожденных нарушений половой дифференцировки составляет в популяции сотые и тысячные доли процентов. Данные по частоте могут значительно различаться как в зависимости от формы патологии полового развития, так и внутри отдельной группы заболевания (стертые формы при гетерозиготном носительстве). По разным данным, заболеваемость подобной патологией составляет от 1:2700 новорожденных (синдром Тернера) до 1:20 000 и значительно реже при различных НФП с кариотипом 46ХУ. Если же рассматривать проблему нарушений половой дифференцировки шире и учитывать, что свыше 30% спонтанных прерываний беременности на ранних сроках возникает из-за несовместимых с жизнью хромосомных аномалий плода (аутосомные трисомии, моносомии по половым хромосомам, многие делеции и транслокации), то частота хромосомных нарушений в популяции значительно выше.

КЛАССИФИКАЦИЯ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

За последние несколько лет прогресс, достигнутый в развитии медицины, генетики и молекулярной биологии, позволил систематизировать и уточнить патофизиологические причины синдрома НФП. А также внести значительные изменения как в терминологию (табл. 17.2), так и в классификацию заболевания.

Этим изменениям некоторыми авторами вполне заслуженно присвоен термин «тихая революция». Хотя классификация нарушений половой дифференцировки не имеет законченной формы и постоянно развивается, существующая и используемая в настоящий момент с учетом новой терминологии наиболее полно отражает весь накопленный опыт в понимании данной нозологии (табл. 17.3).

Таблица 17.2. Изменения номенклатуры нарушений формирования пола

Старая терминология	**Новая терминология**
Гермафродитизм	НФП
Мужской гермафродитизм, неадекватная вирилизация, неполная маскулинизация плода с кариотипом 46ХУ	НФП 46XY
Женский гермафродитизм, вирилизация плода с кариотипом 46XX	НФП 46XX
Истинный гермафродитизм	Овотестикулярное НФП
XY-женщина	Полный гонадный дисгенез, 46XY
XX-мужчина	46XX - тестикулярное НФП

Таблица 17.3. Классификация нарушений формирования пола

Хромосомное нарушение формирования пола	**НФП 46ХУ**	**НФП 46ХХ**
45 X Синдром Тернера и его варианты 47 XXY Синдром Клайнфельтера и его варианты	*Нарушения формирования гонад (яичко)* 1. Чистая дисгенезия яичек (синдром Swyer). 2. Смешанная дисгенезия яичек. 3. Синдром регрессии гонад (синдром рудиментарных яичек)	*Нарушение формирования гонад (яичник)* 1. Овотестикулярное НФП. 2. Тестикулярное (транслокация *SRY* на X хромосому, двойная копия *SOX9*). 3. Дисгенезия гонад
45 X/46 XY; 46 XX/46 XY смешанная ово-тестикулярная форма НФП, химеризм по половым хромосомам	*Дефекты биосинтеза или действия тестостерона* 1. Дефекты биосинтеза тестостерона: дефициты 17β-гидроксистероиддегид-рогеназы, 5α-редуктазы, STAR-мутации. 2. Дефекты действия тестостерона: синдром нечувствительности к андро-генам (полная и неполная формы). 3. Дефекты рецептора ЛГ: аплазия и гипоплазия клеток Лейдига. 4. Дефекты синтеза и действия анти-мюллерова гормона (синдром перси-стенции мюллеровых производных)	*Избыток андрогенов* 1. Дефицит 21-гидрокси-лазы. 2. Дефицит 11 β-гидроксилазы. 3. Дефицит POR-P450-оксидоредуктазы. 4. Фетоплацентарное НФП: дефицит ароматазы. 5. Материнское НФП: лютеома; внутриутробная ятрогенная вирилизация

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Нарушение формирования пола 46ХХ (ранее используемое «женский псевдогермафродитизм»)

Термин «женский псевдогермафродитизм» ранее использовался для описания пациентов с кариотипом 46ХХ и маскулинизированными наружными гениталиями. НФП 46ХХ может быть следствием **нарушения формирования яичников** из-за генных мутаций или внутриутробного действия повышенного количества андрогенов и может приводить к появлению симптомов вирилизации наружных гениталий (гипертрофии и вирилизации клитора, сращения скротолабиального шва), электролитным нарушениям, в том числе к тяжелым наследственным соматическим порокам развития.

Так некоторые генные мутации: транслокация *SRY* на Х-хромосому, дефекты генов *WNT-4, RSPO-1,* β-catenin и удвоение единственной копии *SOX-9,* приводят, как правило, к гонадальному дисгенезу, формированию стрек-гонад или «тести-

кулоподобных» морфологических трансформаций внутри яичника - развитие овотестиса и вирилизации у плода генетически женского пола (хотя многие ово-тестикулярные НФП остаются *SRY* отрицательными). Наличие единственной копии *WTN-4* у плода женского пола сопровождается нарушением формирования мюллеровых производных (например, синдром Майера-Рокитанского-Кюстера) и пороков развития почек. Его полное отсутствие, помимо нарушения половой дифференцировки и внутриутробной реверсии пола на мужской, сопровождается пороками развития почек, надпочечников и легких.

В подавляющем большинстве клинических случаев НФП 46ХХ представлено **избытком действия андрогенов.** Наиболее частая форма - врожденная гиперплазия коры надпочечников (согласно новой номенклатуре, ранее врожденная дисфункция коры надпочечников - ВДКН). Наследование по аутосомно-рецессивному типу. Частота достаточно высока и составляет 1:14 000 новорожденных. Заболевание чаще связано с недостаточностью 21-гидроксилазы (P450c21) (95% всех форм ВДКН), недостаточность 11-гидроксилазы (P450c11) встречают в 10 раз реже. Для всех вариантов характерны: женский кариотип 46ХХ, гонады женского пола (правильно сформированные яичники). Наружные половые органы бисексуальны. Клинический фенотип определяют по выраженности экспрессии мутантного гена. Полная потеря активности 21-гидроксилазы (помимо синдрома вирилизации) приводит к выраженным электролитным нарушениям, вызванным дефицитом альдостерона (сольтеряющая форма). Степень вирилизации гениталий варьирует от незначительной гипертрофии клитора до формирования наружных половых органов, близких к мужским, или приводит к формированию узкого входа во влагалище и усиливается после рождения (рис. 17.2). Недостаточность 11-гидроксилазы, сопровождаемая гипернатриемией и гиперволемией, приводит к развитию симптоматической АГ.

https://t.me/medicina_free

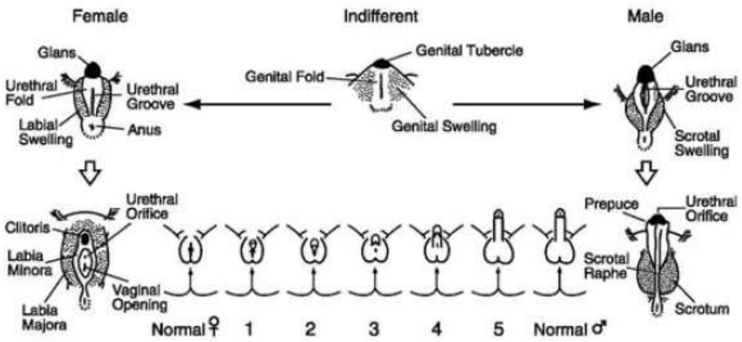


Рис. 17.2. Схема формирования наружных гениталий

Другими и более редкими причинами избыточного действия андрогенов являются дефицит ароматазы, сульфатазы, лютеома в период беременности.

Ароматаза - фермент, осуществляющий конверсию андрогенов в эстрогены. И в случае инактивирующей мутации приводит к дефициту эстрогенов у плода. В этих условиях ДГЭА, вырабатываемый надпочечниками плода, переферически конвертируется в тестостерон, способствуя вирилизации плода женского пола и самой матери. Симптомы вирилизации матери исчезают после родов.

Нарушение формирования пола, 46ХУ (мужской псевдогермафродитизм в предшествующей классификации)

Термин «мужской псевдогермафродитизм» использовался для характеристики пациентов с неадекватной маскулинизацией при мужском кариотипе. Это состояние может быть следствием как нарушения дифференцировки яичек, так и синтеза и периферического действия андрогенов. Эта группа пациентов характеризуется интерсексуальными или женскими наружными половыми органами, генитальным инфантилизмом. Нарушения экспрессии генов, вовлеченных в каскад формирования мужских гонад, вызывают полные или парциальные формы гонадального дисгенеза и разные степени неадекватной вирилизации.

Нарушение формирования яичка

Синдром чистой агенезии (дисгенезии) гонад. Заболеваемость среди женщин - 1:25 000. Этот синдром обусловлен точечными мутациями генов Х-хромо-сомы (при кариотипе 46ХХ) или мутацией гена *SRY* Y-хромосомы (при кариотипе 46XY - синдром Свайера). Симптомы дизэмбриогенеза, свойственные синдрому Тернера, отсутствуют (чистая агенезия). Характерны нормальный рост, недоразвитые вторичные половые признаки и выраженный половой инфантилизм, первичная аменорея. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. У больных с чистой агенезией гонад и кариотипом 46XY иногда происходит вирилизация наружных половых органов.

Дисгенезия тестикул. Выделяют смешанную и билатеральную формы.

• **Смешанная дисгенезия** (асимметричный гонадный дисгенез), гонады сформированы асимметрично. Внутренние половые органы представлены с одной стороны стреком, с другой - яичком, функция которого, как правило, сохранена. Кавернозные тела сформированы достаточно. При смешанной форме производные мюллерова протока сформированы лучше на стороне стрека, благодаря чему в пубертате возможно удовлетворительное формирование вторичных мужских половых признаков. У больных находят хромосомные аномалии в виде мозаицизма 45Х0/46ХY.

• **Билатеральная форма:** характерен двусторонний тестикулярный дисгенез с недостаточной функцией клеток Лейдига и Сертоли. При кариотипе 46XY присутствуют структурные аномалии Y-хромосомы. Наружные гениталии бисексуальны, внутренние половые органы - женские. Для билатеральной формы характерен гипогонадизм (следствие неспособности яичек вырабатывать тестостерон).

Мутации гена *WT-1*, ответственного за развитие первичной почки и гонад, способствует развитию у пациентов с кариотипом 46ХУ синдромов Denys-Drash (с аплазией матки) и синдрома Frasier с наличием матки. Оба синдрома характеризуются слабой маскулинизацией наружных гениталий, двусторонней дисгенезией яичек и врожденными аномалиями почек, а также часто сочетаются с опухолью Вильямса.

К редким причинам НФП 46XY относят наследуемые по аутосомно-рецессивному типу врожденные **нарушения биосинтеза тестостерона,** обусловленные дефектом одной из нескольких ферментных систем, участвующих в синтезе тестостерона в надпочечниках и гонадах. НФП, кариотип 46ХУ может быть обусловлен не только недостаточностью биосинтеза тестостерона, но и нарушением механизма его действия, включая образование комплекса стероид-рецептор, транслокацию комплекса в ядро или восстановление в 5α-положении. К ним относят недостаточность 5α-редуктазы и дефект рецептора к ЛГ.

К одному из примеров **нарушения клеточного действия андрогенов** относится синдром тестикулярной феминизации. В зарубежной литературе описан

как синдром андрогенной нечувствительности, и в настоящее время следует использовать этот термин - AIS (Androgen insensitivity syndrome), это наиболее часто встречаемое проявление НФП 46XY. Частота синдрома составляет от 1:20 000 до 1:64 000 новорожденных мальчиков. Эта патология имеет Х-сцепленный характер наследования. Вследствие мутации гена андрогенного рецептора (описано более 400 мутаций!) возникает резистентность тканей-мишеней больных с генетическим и гонадным мужским полом к андрогенам при достаточной чувствительности к эстрогенам. Для больных с синдромом нечувствительности к андрогенам характерны следующие черты:

• кариотип 46XY при женском фенотипе;

• аплазия влагалища;

• отсутствие или недостаточное развитие характерного оволосения;

• спонтанное развитие молочных желез;

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

• первичная аменорея;

• отсутствие матки и других производных мюллерова протока.

У больных с синдромом тестикулярной феминизации правильно сформированные яички могут быть расположены экстраабдоминально: в паховых каналах, в больших половых губах или даже в брюшной полости. Традиционно синдром тестикулярной феминизации подразделяют на полную и неполную формы (в зависимости от степени чувствительности к андрогенам). Вариант фенотипа, при котором наружные гениталии близки к нормальным мужским, носит название - **синдром Рейфенштейна.**

Хромосомные нарушения формирования пола

45Х-Синдром Тернера и другие варианты (заболеваемость 1:2000-1:2500

новорожденных девочек) обусловлен полной или частичной моносомией по Х-хромосоме, представленной во всех или в части клеток организма. Возможны мозаичные варианты 45Х0/46ХХ, 45Х0/46XY. В 5-6% случаев обнаруживают структурные аномалии Х-хромосомы: изохромосома по длинным плечам; делеция короткого или длинного плеча. Аномалии Х-хромосомы приводят к нарушению экспрессии генов, контролирующих дифференцировку и функцию яичников. В результате возникает двусторонний гонадный дисгенез - гонады представлены стреками. Кроме того, страдают гены аутосом, контролирующие рост и дифференцировку соматических клеток. Это приводит к низкорослости и развитию множества других соматических аномалий: высокое нёбо, деформация ушных раковин, короткая шея, низкая скорость роста волос, крыловидные складки шеи, пороки сердца, пороки развития почек - «подковообразная» почка и др. (рис. 17.3, см. цв. вклейку).

Овотестикулярное нарушение формирования пола

Овотестикулярное НФП (истинный гермафродитизм, или синдром двуполых гонад) - редкая патология, при которой у индивидуума присутствуют элементы овариальной и тестикулярной тканей. Яичко и яичник могут быть сформированы по отдельности или же в пределах одной гонады присутствуют и ова-риальная, и тестикулярная ткани *(ovotestis)*. Также возможны различные сочетания: билатеральные овотестис, овотестис с одной, яичко с другой стороны и др. Причины данного состояния неясны, по-видимому, возможны: мутации генов аутосом, транслокация гена *SRY* с Y-хромосомы на Х-хромосому. Кариотип чаще нормальный женский, реже - мужской, также возможен мозаицизм по половым хромосомам. Клинические проявления овотестикулярного НФП разнообразны и обусловлены активностью овариальной или тестикулярной ткани. Наружные половые органы имеют бисексуальное строение.

ЭТИОЛОГИЯ

В основе нарушения нормального хода эмбриогенеза у больных с синдромом гермафродитизма могут лежать как наследственные, так и экзогенные причины.

• Половые хромосомы: количественные и качественные хромосомные нарушения (точечные генные мутации, делеции, транслокации).

• Аутосомы: мутации генов.

• Экзогенные факторы в критические периоды эмбриогенеза (8 нед беременности): интоксикации, облучение, интранатальные факторы (андроген-продуцирующие опухоли, прием матерью препаратов с андрогенной активностью и др.).

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Формирование пола происходит в несколько этапов: детерминация генетического пола; дифференцировка гонад с определением гонадного пола и потенциального направления репродуктивной функции; формирование гормонального пола с преобладанием тех или иных половых гормонов; формирование соматического пола и, наконец, определение гражданского пола, определяющего половое воспитание. Существует множество моделей, рассматривающих взаимодействия генов в ходе половой дифференцировки. Согласно одному из вариантов, ген *SRY* подавляет экспрессию единственной копии гена *DAX1* у плода с кариотипом 46XY, при этом происходит формирование плода по мужскому типу. При отсутствии гена *SRY* процесс гонадной дифференцировки контролирует ген *DAX1* (представлен двойной копией у плода с кариотипом 46ХХ), что приводит к формированию яичника (рис. 17.4).

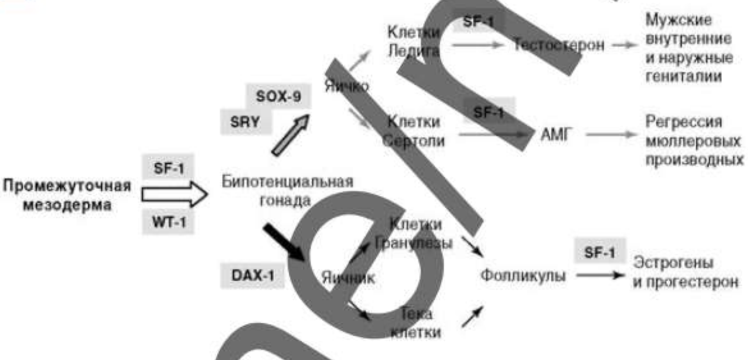


Рис. 17.4. Основные этапы дифференцировки гонад

Таким образом, генетическую детерминацию пола и потенциальные пути развития гонад определяют гены, но развитие внутренних и наружных половых органов по мужскому типу - факторы, секретируемые гонадами плода.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностический алгоритм

После выявления неправильного строения наружных половых органов проводят ряд мультидисциплинарных диагностических мероприятий для определения формы НФП и выбора половой принадлежности.

https://t.me/medicina_free

Анамнез

Помимо обычных вопросов, касающихся семейного анамнеза, у пациенток с первичной аменореей, бесплодием и скудным оволосением (или его отсутствием) необходимо выяснить, имеют ли ближайшие родственники по материнской линии подобные нарушения. Это, а также указание на проведение операций по поводу одно-, двусторонней паховой грыжи в детском возрасте может свидетельствовать о синдроме нечувствительности к андрогенам. При сборе анамнеза следует обратить внимание на характер и темпы роста в детском и подростковом возрасте. Опережение линейного роста в первые годы жизни и его замедление или прекращение к 9-10 годам (вследствие раннего закрытия хрящевых зон роста в костях) может свидетельствовать в пользу дисфункции коры надпочечников из-за гипер-андрогенемии. Об этом заболевании можно думать и при раннем появлении полового оволосения.

Физикальное обследование

Оценка телосложения, особенно при значительных отклонениях от основных размеров, позволяет ретроспективно оценить особенности периода полового созревания. Так, евнухоидное телосложение чаще формируется при различных формах гипогонадизма, в основе которых могут находиться и нарушения половой дифференцировки (агенезия или дисгенезия гонад, овотестикулярное НФП). Если половой инфантилизм сочетается с нарушением роста и стигмами дизэм-бриогенеза, то при соответствующих изменениях генотипа диагноз синдрома Тернера не вызывает сомнений. Пальпаторное определение гонад в больших половых губах или по ходу паховых каналов позволяет заподозрить наличие НФП 46XY. На это может указывать и отсутствие матки при проведении вагинального или ректального исследования.

Лабораторные исследования

Определение хромосомных (кариотипирование) и генных нарушений для более точного дифференциального диагноза позволяет упростить диагностику варианта НФП. Это касается определения мутаций генов: *CYP* (21, 17, 11) - для дифференциальной диагностики врожденных нарушений надпочечникового стероидогенеза (ВГКН); *AR* - для подтверждения синдрома нечувствительности к андрогенам; *SRD5A2* - для подтверждения дефицита 5α-редуктазы. Важная роль среди лабораторных методов диагностики принадлежит определению содержания гормонов в сыворотке крови. Так, высокое содержание гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) характерно для нарушений гонадной дифференцировки - гипергонадотропного гипогона-дизма (чистая агенезия гонад, синдром Тернера, билатеральная дисгенезия яичек). Эндокринную функцию гонад оценивают путем определения в крови половых стероидов. При гормональном обследовании больных с синдромом нечувствительности к андрогенам находят высокие показатели тестостерона, так как гормональная функция правильно сформированных тестикул не страдает. Уровень эстрадиола может быть повышен за счет периферической конверсии тестостерона. Соотношение ЛГ/ФСГ повышено за счет отсутствия влияния тестостерона на гонадотропную функцию. В тех ситуациях, когда эндокринная функция гонад по тем или иным причинам неясна, возможно применение пробы с ХГЧ или аго-нистами люлиберина. Эта проба может быть использована для определения потенциального направления половой адаптации у больных со смешанной дисгенезией тестикул. Значительно сложнее решается вопрос при гормональном обследовании больных с дефектами биосинтеза тестостерона и гормонов надпочечников. Их диагностика основана на определении уровня тестостерона, глюко- и минера-локортикоидов, а также их предшественников. Для диагностики этих форм при меняют стимуляционную пробу синтетическими аналогами АКТГ [тетракозактид (синактен депо•)]. Это исследование также информативно при гормональной диагностике ВГКН, особенно его неклассической (постпубертатной) формы. Однако в России с 2010 г. синтетические аналоги АКТГ не зарегистрированы.

Инструментальные исследования

Эти методы диагностики имеют решающее значение для определения половой принадлежности половых желез, в первую очередь производных мюллерова протока. Для этой цели можно использовать УЗИ и КТ малого таза, но максимальную информацию о состоянии внутренних половых органов несет их визуальный осмотр с последующей биопсией и удалением по показаниям эндоскопическим методом (лапароскопия).

Алгоритм дифференциальной диагностики НФП представлен на рис. 17.5.

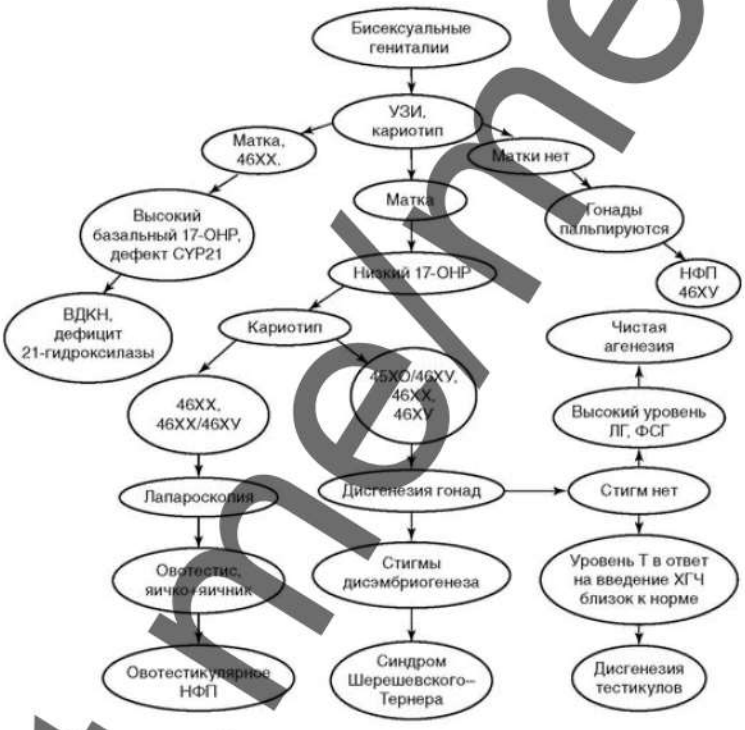


Рис. 17.5. Дифференциальная диагностика различных форм нарушения формирования пола

https://t.me/medicina_free

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическая коррекция пола предусматривает формирование наружных гениталий в зависимости от избранного пола (феминизирующая или маскулинизирующая реконструкция), а также решение вопроса о судьбе гонад.

В настоящий момент, учитывая высокий риск развития опухолей, не вызывает сомнений необходимость проведения двусторонней гонадэктомии всем больным, адаптируемым в женском поле с кариотипом 46XY или компонентом Y-хромосомы в случае мозаичных вариантов (овотестикулярная форма НФП, дисгенезия гонад, синдром нечувствительности к андрогенам неполной формы).

Своевременное назначение заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами - неотъемлемый этап лечения и реабилитации данной группы больных.

Гормональная терапия больных с женским гражданским полом состоит в коррекции явлений гипогонадизма, а также в предотвращении проявлений пост-кастрационного синдрома у больных, перенесших гонадэктомию:

• монотерапия эстрадиолом: эстрадиол (эстрофем•, дивигель•, эстрожель•), эстрадиола валерат (прогинова•);

• комбинированные пероральные контрацептивы: гестоден + этинилэстрадиол (фемоден•, логест•), дезогестрел + этинилэстрадиол (мерсилон•), этинилэстрадиол + ципротерон (диане-35•), диеногест + этинилэстрадиол (жанин•);

• препараты МГТ для коррекции постменопаузальных расстройств: двухфазные - дидрогестерон + эстрадиол (фемостон 2/10•, фемостон 1/10•) норгестрел + эстрадиол (цикло-прогинова•), левоноргестрел + эстрадиол (климонорм•).

Выбор конкретного препарата осуществляют индивидуально.

Когда половые расстройства - следствие ВГКН, то для замещения дефицита глюко- и минералокортикоидов применяют их синтетические аналоги. Для лечения низкорослости у больных с синдромом Тернера назначают гормон роста [соматропин (генотропин•, нордитропин симплекс•)] из расчета 0,33 мг/ (кг×нед). Для гормональной терапии больных с мужским гражданским полом используют пролонгированные препараты тестостерона - тестостерон [смесь эфиров] [суста-нон-250•, омнадрен 250• (100-150 мг, до 200 мг], тестостерон [небидо• 1000 мг (4 мл) 1 раз в 12 нед].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И. и др. Эндокринология. - М.: Медицина, 2000.

2. Дедов И.И. и др. Половое развитие детей: норма и патология. - М.: Колор Ит

Студио, 2002.

3. Brinkman A.O., Trapman J. Genetic analyses of androgen receptors in development and desease // Adv. Pharmacol. - 2000. - Vol. 47.

4. Goodman R.M. Genetic disoders in Bible and Talmud. - Baltimore: The John Hopkins University Press, 1979.

5. Douglas G. Consensus in Guidelines for Evaluation of DSD by the Texas Children's Hospital Multidisciplinary Gender Medicine Team // Int. J. Pediatr. Endocrin. - 2010.

6. Joint L., WPES/ESPE CAH working Group. Consensus statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2003. - Vol. 87, N 9.

7. Klaassen P. et al. Cloning, structure and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1988. - Vol. 153.

8. Lahn B.T., Page D. Functional coherence of the human Y-chromosome // Science. -

1998. - P. 278.

9. Lee P. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. The International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology // Pediatrics. - 2006. - Vol. 118. - P. e 488-500.

10. Morris J.M. The syndrome of testicular feminisation in male pseudogermaphrodites //

Am. J. Obstet. Gynecol. - 2002. - P. 65.

11. Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): an update// J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014 May. - Vol. 99 (5). - P. 1503-1509.

12. Quigley C.A. et al. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives // Endocr. Rev. - 1995. - Vol. 16.

13. Wolffenbuttee K.P., Crouch N.S. Timing of feminising surgery in disorders of sex development // Endocr. - 2014. - Vol. 27. - P. 210-221.

14. Lec P. Review of recent outcome data of disorders of sex development: emphasis surgical and sexual outcomes // J. Pediatr. Urol. - 2012. Dec. - Vol. 8 (6). - P. 611-615.

СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У ЖЕНЩИН

Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Ужегова Ж.А., Чеботникова Т.В.

Синдром гиперандрогении представляет собой достаточно обширную группу эндокринных заболеваний, которые возникают в силу весьма разнообразных патогенетических механизмов, но объединяются по принципу сходной клинической симптоматики вследствие избыточного количества и/или качества (активности) мужских половых гормонов в женском организме. Источниками андрогенов в организме женщин являются яичники (клетки внутренней теки и стромы) и сетчатая зона коры надпочечников.

КОД ПО МКБ-10

• E28.1. Избыток андрогенов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Наиболее широко распространены следующие гиперандрогенные состояния:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• СПКЯ;

• андрогензависимая дермопатия *(acne vulgaris,* гирсутизм, алопеция, себорея);

• ВГКН;

• стромальный текоматоз яичников;

• вирилизирующие опухоли;

• другие более редкие варианты.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Клиническая картина может варьировать от мягкой дефеминизации (легкий гирсутизм без биохимических маркеров гиперандрогении) до выраженной вирилизации (вирильный синдром). Для гиперандрогении характерно как типичное поражение волосяных фолликулов или сальных желез, так и репродуктивные нарушения (аменорея и бесплодие), наряду с метаболическими осложнениями (СД 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания).

Периферическими эффектами избытка андрогенов выступают симптомы **андро-гензависимой дермопатии** *(acne vulgaris,* гирсутизм, алопеция, себорея).

Acne vulgaris (акне, или угри обыкновенные, МКБ-10: L70.0. угри обыкновенные) - полиморфное мультифакторное заболевание волосяных фолликулов и сальных желез вследствие закупоривания выводных протоков последних. Встречается чаще у женщин молодого возраста. Акне наблюдаются у лиц и мужского (35%), и женского (23%) пола. В этиологии акне, кроме гиперандрогении, важную роль играют также дисбаланс липидов, возрастание патогенности таких возбудителей, как *Propionibacterium acne (P. acne), Staphylococcus epidermidis* и других кокков, липофильных дрожжей типа *Pitirospporum (P. ovale et orbiculare),* и нарушение процессов кератинизации. В период физиологической пубертатной гиперандрогении юношеские угри характерны для 50% подростков. Сохранение угрей у женщин старше 20 лет может указывать на гиперандрогению. Однако никакой ассоциации между степенью тяжести угревой сыпи и уровнем тестостерона в периферической крови не выявлено. У 30-45% женщин старше 20 лет угри связаны с СПКЯ. Среди клинических проявлений акне у **женщин** наиболее распространена папулопустулезная форма - у 70-80% больных акне, комедо-нальная форма и самое тяжелое проявление акне - конглобатные угри - встречаются у 15-20% больных. В отличие от подростковых угрей, характеризующихся, как правило, распространенностью патологического процесса, преобладанием среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, при поздних акне у большинства больных диагностируются комедональная и папулопустулезная формы заболевания. Акне относится к особой группе кожных заболеваний - психосоматическим дерматозам, при которых велика роль психоэмоциональных нарушений, связанных с проблемой «дефекта внешности», что особенно выражено у женщин и девушек.

Угри могут сопровождаться **себореей** (МКБ-10: L21. себорейный дерматит) - гиперпродукцией секрета сальных желез избирательно на волосистой части головы, в области лица, на груди и спине (в межлопаточном пространстве и области плеч) под влиянием андрогенов. Себорея - один из предрасполагающих факторов их развития. Дермопатия оказывает серьезное психологическое влияние на пациенток, а воспалительные формы угрей могут сопровождаться перифокальным воспалением и после разрешения оставлять пигментированные пятна и рубцы. Наиболее удобная и часто используемая классификация акне в дерматологической практике - это классификация, предложенная Американской академией дерматологии, согласно которой различают следующие степени тяжести акне:

• 1 степень - характеризуется наличием комедонов (закрытых и открытых) до 10 папул;

• 2 степень - комедоны, папулы, до 10 пустул;
• 3 степень - комедоны, папулопустулезная сыпь, до 3 узлов;

• 4 степень - выраженная воспалительная реакция в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов и кист.

Единственным недостатком этой классификации является отсутствие степеней тяжести в зависимости от распространенности процесса. Поэтому, помимо классического деления с учетом степени тяжести акне, целесообразно разделять пациентов на подгруппы в зависимости от локализации и распространенности процесса

(А, В, С):

• А - при локализации высыпаний в одной анатомической области;

• В - при локализации высыпаний в двух анатомических областях (например, лицо и спина);

• С - при вовлечении в патологический процесс трех и более анатомических областей.

• Данная классификация наиболее полно отражает степень вовлеченности кожного покрова в патологический процесс.

В физиологических условиях андрогены стимулируют не только функцию сальных желез, но и волосяных фолликулов, поскольку в дериватах кожи присутствуют рецепторы к андрогенам. Волосяной фолликул - структура, обладающая цикличным ритмом, жизненный период которой состоит из последовательной смены стадий роста и покоя. Реакция волосяных фолликулов на андрогены зависит от их локализации: в лобной и теменной области длительный избыток андро-генов приводит к спазму сосудов, окружающих фолликулы, и затем - к их гибели и формированию андрогенной алопеции.

Гирсутизм (МКБ-10: L68.0. Гирсутизм) характеризуется избыточным ростом терминальных волос в андрогензависимых зонах и встречается у 5-15% женщин. Гирсутизм следует отличать от гипертрихоза, который характеризуется

избыточным ростом волос, не ограничивающимся андрогензависимыми зонами (гиперандрогения не является его причиной, хотя может усиливать). В то время как не у всех женщин с гиперандрогенией выявляется гирсутизм, у 80-90% гирсут-ных пациенток диагностируются заболевания, входящие в синдром гиперандро-гении, такие как СПКЯ, ВГКН, синдром HAIR-AN (гиперандрогения, резистентность к инсулину, *acanthosis nigricans),* андрогенпродуцирующие опухоли. Вместе с тем гирсутизм может развиваться и в отсутствие гиперандрогении («идиопати-ческий гирсутизм»).

Терминальные волосы локализуются преимущественно на лице (верхняя губа, подбородок, зона бакенбард), на груди, вокруг сосков, по белой линии живота, в поясничной области и на внутренней поверхности бедер. Тяжесть гирсутизма не всегда

https://t.me/medicina_free

соответствует степени биохимической гиперандрогении. Данное несоответствие между уровнем андрогенов и степенью избыточного роста волос отражает разную индивидуальную чувствительность волосяных фолликулов к тестостерону.

Принятый в настоящее время метод оценки гирсутизма основан на модификации метода, впервые описанного Ферриманом и Голлвеем в 1961 г. (см. рис. 1.9). Метод представляет собой 4-балльную оценку роста волос в 9 андрогензависимых зонах (верхняя губа, подбородок, грудь, верхняя и нижняя части живота и спины, плечи и бедра). Оценка 0 баллов при этом характеризует отсутствие роста терминальных волос в исследуемой зоне; оценка 1 балл - их минимальное количество; 2 балла - количество волос большее, чем минимальное, но меньшее, чем количество волос у мужчин; 3 балла - количество волос, характерное для мужчин с невыраженным ростом волос; 4 балла - оволосение, характерное для мужчин. Недостатком визуальных методов оценки гирсутизма является их субъективный характер, вследствие чего они демонстрируют значительную вариабельность в оценках разных исследователей, так же как и в оценках одного исследователя, сделанных в разное время. В большинстве популяций оценка >6-8 балов по шкале Ферримана-Голлвея характеризует гирсутизм, за исключением монголоидной расы, у представительниц которой оценка >2 баллов говорит о его наличии.

Андрогензависимая алопеция (МКБ-10: L64.8. Другая андрогенная алопеция, L64.9. Андрогенная алопеция неуточненная) - алопеция (инволюция терминальных волос до коротких тонких волос пушкового типа) с диффузным выпадением волос в стадии телогена. Зоны преобладающей локализации: центрально-теменная и/или височные поверхности головы; нередко узкая полоска волос сохраняется на лбу (рис. 17.6). Установлена генетическая предрасположенность к данному виду облысения.

Алопеция (облысение) свидетельствует о длительной и высокой гиперпродукции андрогенов и наиболее характерна для вирилизирующей опухоли (андроген-продуцирующей). В случае опухолевого источника к гиперандрогении присоединяются другие симптомы дефеминизации (вирильный синдром). Андрогенная алопеция - надежный маркер тяжелой гиперандрогении и основание для поиска стромального текоматоза или андрогенпродуцирующей опухоли. Для андроген-ной алопеции характерно выпадение волос в лобно-теменных зонах, в отличие от диффузного облысения при аутоиммунной агрессии или очагового облысения (результат интоксикации или инфекции). Эндокринные заболевания (например, первичная ХНН) сопровождаются диффузной потерей волос.

Вирилизация (в отличие от гирсутизма) - явный признак значительного избытка андрогенов. В литературе можно встретить синоним «вирильный синдром». Вирилизация включает формирование мужских черт в облике больных и быструю дефеминизацию. Вирилизацию отмечают менее чем у 1% женщин с гирсутизмом. Наиболее частая причина вирилизации - стромальный текоматоз

яичников или андрогенсекретирующая опухоль яичника (адренобластома); гораздо реже причиной вирилизации могут быть опухоли надпочечников, продуцирующие андрогены. Опухолевая природа гиперандрогении связана с высоким уровнем секреции тестостерона. При прогрессии вирилизации олигоменорея быстро сменяется вторичной аменореей. Вирильный синдром проявляется любой комбинацией ярких клинических признаков: гирсутизм (гирсутное число превышает 18 баллов по шкале Ферримана-Голлвея), андрогенная алопеция с симметричным выпадением волос в лобной и теменной областях, барифония (снижение тембра голоса), маскулинизация фигуры (увеличение объема мышечной ткани и перераспределение жировой с характерным ее уменьшением в ягодичной области, уменьшение размера молочных желез), увеличение клитора (в норме не более 1 см). Длина клитора, превышающая 1 см (клиторомегалия), свидетельствует о длительности тяжелой гиперандрогении более 1 года (свыше 1,5 нг/мл при норме менее 1 нг/мл или 5,2 нмоль/л при норме менее 3,5 нмоль/л).



Рис. 17.6. Андрогенная алопеция

Понятия «вирильный синдром» и «вирилизирующая опухоль» не идентичны и определяют различные состояния: причиной избытка андрогенов и дефемини-зации в 90% случаев служит именно СПКЯ и только 10% случаев вирильного синдрома вызваны наличием гормонально-активного образования. В практической деятельности в первую очередь необходимо дифференцировать тяжелую функциональную яичниковую гиперпродукцию андрогенов, особую форму овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза - **стромальный текоматоз яичников,** описанный Frankel в 1943 г. и известный также как гипертекоз. Клиническая картина при стромальном текоматозе яичников во многом идентична таковой при СПКЯ. Особенностью является большая частота и выраженность ожирения, клинически более выраженная андрогенизация, подтверждаемая более высокой гиперандрогенией. Характерным является наличие *acanthosis nigricans,* или черного акантоза, - папиллярно-пигментной дистрофии кожи с гиперкератоидны-ми гиперпигментированными и симметрично расположенными бородавчатыми разрастаниями с расположением в области естественных складок кожи и местах трения. Типичная локализация *acanthosis nigricans* - задняя поверхность шеи, подмышечные и паховые области и складки под молочными железами. Является дерматологическим маркером выраженной инсулинорезистентности, часто обнаруживаемой при стромальном текоматозе яичников. В 1980 г. R.L. Barbieri сочетание гиперандрогении, инсулинорезистентности с *acanthosis nigricans* обозначил как **HAIR-AN синдром.** Этот синдром выявляется почти у 50% больных с СПКЯ и у 5% из них сочетается с черным акантозом.

Почти 10% злокачественных образований надпочечников сопровождаются вирильным синдромом, тогда как менее 1% довольно распространенных опухолей яичников обладают способностью к гиперпродукции половых гормонов.

https://t.me/medicina_free

Различают следующие симптомы вирилизации:

- андрогенная алопеция;
- барифония;
- гипоплазия молочных желез;
- клиторомегалия;
- увеличение мышечной массы;
- дефеминизация фигуры;
- олиго- и аменорея;
- угри;
- гирсутизм;
- увеличение либидо.

При СПКЯ типична манифестация заболевания в период пубертата или в раннем репродуктивном возрасте; симптомы вирилизирующей опухоли развиваются в любом возрасте, чаще - в позднем репродуктивном или в постменопаузе (см. «Синдром поликистозных яичников»). Расспрашивая больную, необходимо исключить ятрогенные (экзогенные) причины гиперандрогении и убедиться в отсутствии приема таких ЛС, как анаболические стероиды, мужские половые гормоны, циклоспорины, а также даназол, интерферон).

ЭТИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Гиперандрогения может быть проявлением различных заболеваний. Наиболее частая причина гиперандрогении у женщин - СПКЯ. Пациентки с гиперандрогени-ей обращаются к различным специалистам: по поводу косметических дефектов - к косметологу, по поводу нарушений менструального цикла и бесплодия - к гинекологу, педиатрам (ВГКН и интерсексуальное развитие половых органов), терапевтам и эндокринологам - по поводу отдаленных последствий гиперандрогении (дис-липидемия, гипертензия и нарушения углеводного обмена). При гиперандрогении в патологический процесс вовлекаются различные органы и системы.

Гиперандрогения может быть обусловлена:

- увеличением синтеза андрогенов в яичниках и/или надпочечниках - функционального или опухолевого генеза;
- нарушением баланса между различными фракциями андрогенов вследствие активизации или снижения связывания с белками и ростом уровня свободных (несвязанных) андрогенов в крови;
- изменениями ферментативной активности на различных этапах их превращений в организме, в частности повышением активности 5-α-редуктазы - энзима, превращающего в коже тестостерон в более активный андроген - дигидротестостерон;
- увеличением числа андрогеновых рецепторов или повышением их чувствительности к андрогенам на фоне нормальной их концентрации.

Гиперандрогения вследствие нарушения периферического метаболизма стероидов исключительно редка. Источником аномально высокой секреции андрогенов может быть функциональное нарушение активности яичников и надпочечников (избыточная или аномальная продукция). Высокая секреция андрогенов может быть следствием автономной их гиперсекреции опухолью.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Определение уровня гормонов имеет большое значение в том случае, если на первый план выступает синдром гиперсекреции тех или иных гормонов.

Симптомы вирилизации обусловливают необходимость уточнить источник избыточной продукции андрогенов с помощью визуализирующих методов.

Один из ведущих методов диагностики - увеличение содержания андрогенов в периферической крови, в первую очередь фракции наиболее мощного андроге-на - тестостерона (конверсия тестостерона в дигидротестостерон происходит преимущественно внутриклеточно, поэтому в периферической крови женщин его концентрация минимальна и определение его неинформативно). Имеющиеся в нашем распоряжении методы определения тестостерона, как правило, ориентированы на оценку общей фракции тестостерона. Оценка фракций свободного биологически активного тестостерона могла бы быть более эффективна, чем определение его общей фракции. Биологически доступный (активный) тестостерон включает две фракции: свободную (1%) и связанную с альбумином (29%). Однако современные тесты для определения свободной фракции тестостерона, как правило, основаны на методе иммуноферментного анализа и пока обладают недостаточной воспроизводимостью. Современные тест-системы для определения содержания половых гормонов достаточно уверенно работают в верхнем диапазоне значений, однако точность результатов работы на нижней границе (менее 10 нмоль/л) затруднена вследствие перекрестного реагирования с другими субстратами.

Поскольку продукция БСПС, образующего неактивное соединение с тестостероном, зависит от множества сложно учитываемых факторов, то даже определение нормального уровня общего тестостерона не позволяет судить о его биологической активности. Один из наиболее информативных способов определения биологически активного тестостерона - расчет его биодоступной фракции с учетом содержания БСПС.

Нормальные значения для общего и свободного тестостерона зависят от используемых в лаборатории диагностических наборов. При оценке содержания фракций андрогенов и их предшественников необходимо учитывать, что содержание андро-генов меняется ежедневно в течение менструального цикла, достигая максимума в лютеиновую фазу. Итак, в практической деятельности определение содержания половых гормонов целесообразно проводить в раннюю фолликулярную фазу на 3-5-й день менструального цикла. Для исключения гиперандрогении можно ограничиться определением содержания общего тестостерона, ДГЭА, БСПС, ФСГ, ЛГ и 17-гидроксипрогестерона. Неклассическая форма ВГКН, обусловленная дефицитом P450c21, подразумевает высокий уровень 17-гидроксипрогестерона.

Лабораторная диагностика синдрома поликистоза яичников подразумевает подтверждение высокого уровня тестостерона яичникового происхождения и исключение иных причин гиперандрогении. Увеличение содержания фракции общего тестостерона

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

отмечают не более чем у 20% больных с СПКЯ, фракции свободного тестостерона - только у 40-60%. Однако при СПКЯ нередко умеренно повышены фракции адреналовых андрогенов. Очевидно, что это служит причиной диагностических ошибок. Для уточнения источника гиперандрогении проводят фармакологические тесты.

Среди заболеваний, при которых наблюдают гиперандрогению, именно СПКЯ, неклассическая форма ВГКН и андрогенпродуцирующие опухоли представляют наибольшие трудности для диагностики и сопровождаются наибольшим количеством неоправданных ошибок.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Врожденная гиперплазия коры надпочечников - группа генетически детерминированных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежат мутации генов, кодирующих ферменты или транспортные белки,

принимающие участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. В основе патогенеза этих заболеваний лежит снижение синтеза кортизола, ведущее к гиперпродукции АКТГ и, как следствие, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза. В настоящее время принято выделять шесть клинических вариантов ВГКН

(рис. 17.7):

- липоидная гиперплазия надпочечников (дефект белка StAR или дефицит P450scc);
- дефицит 3β-HSD;
- дефицит P450c17 (17α-гидроксилаза/17,20-лиаза) - синдром Беглиери;
- дефицит P450c21 (21-гидроксилаза);
- дефицит P450c11 (11β-гидроксилаза);
- дефицит P450OR (оксидоредуктаза).

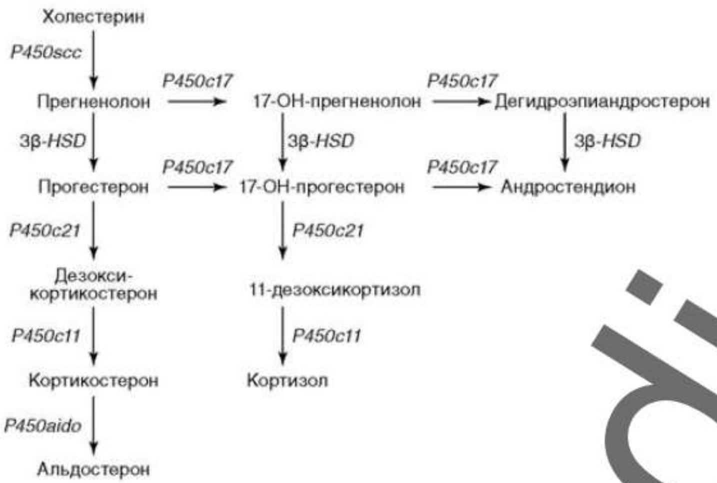


Рис. 17.7. Схема биосинтеза стероидных гормонов в надпочечниках и половых железах. P450scc (CYP11A) (энзим отщепления боковой цепи, 20,22-десмолаза); 3β-HSD - 3β-гидроксистероиддегидрогеназа/Δ5→Δ4 изомераза; CYP17 - P450c17 (17α-гидроксилаза/17,20-лиаза); CYP21 - P450c21 (21-гидроксилаза); CYP11B1 - P450c11 (11 β-гидроксилаза); CYP11B2 - P450aldo (альдостеронсинтаза); 17β-HSD - 17β-гидроксистероиддегидрогеназа; CYP19 - P450arom (ароматаза)

Распространенность классических форм ВГКН в различных популяциях широко варьирует: от 1:280 в этногенетических изолятах (эскимосы Аляски, евреи-ашкенази и др.) до 1:18 000 в Японии и в среднем в мире составляет 1:14 199 новорожденных. Наиболее частым вариантом ВГКН является недостаточность 21-гидроксилазы - энзима, задействованного в синтезе как глюко-, так и минера-локортикоидов, и составляет от 90 до 95% всех случаев ВГКН.

Клинически, в зависимости от выраженности минералокортикоидной недостаточности, а также от сроков проявления вирильного синдрома, различают 3 формы заболевания: сольтеряющую, простую вирильную и неклассическую. Соотношение частоты вирильной и сольтеряющей форм составляет 3:1. Классические варианты выявляются в первые дни или месяцы жизни ребенка. При неклассическом варианте дефицита P450c21 отмечается легкий дефицит сугубо кортизола, и поэтому

заболевание может протекать бессимптомно или манифестировать в пубертатном периоде в виде гирсутизма, реже - олигоменореи или позже - в виде бесплодия.

Наличие надежного гормонального маркера ВГКН и способа лечения данного заболевания позволило создать программы диагностического скрининга новорожденных, который стал проводиться с 80-х годов 20-го века в разных странах мира. С 2006 г. в России проведение неонатального скрининга 21-гидроксилазной недостаточности рекомендовано приказом №185 Минздравсоцразвития от 22 марта 2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». Ранняя диагностика классических форм заболевания позволяет при сольтеряющей форме начать лечение в первые недели жизни (на 10-20-е сутки), еще до развития тяжелых клинических проявлений сольтеряющего криза, а также избежать ошибок в выборе половой принадлежности у новорожденных девочек с высокой степенью вирилизации. Пациентам с классическими формами ВГКН назначается лечение глюкокортикоидами и при необходимости минера-локортикоидами с целью подавления повышенной секреции АКТГ и снижения уровней надпочечниковых андрогенов. Для оценки эффективности лечения необходимо мониторирование уровней 17-ОНП, ДГЭА-С и тестостерона, а также ежегодное определение костного возраста и линейного роста. Приемлемыми уровнями 17-ОНП считается диапазон 3-30 нмоль/л, значения андрогенов должны соответствовать возрасту и половой принадлежности. В последнее десятилетие значительно возрос интерес к неклассическим формам ВГКН и их влиянию на репродуктивную функцию человека. Для врачей акушеров-гинекологов представляют интерес аспекты дифференциальной диагностики неклассических форм ВГКН. Значение этих мероприятий обусловлено особенностями лечения бесплодия, тактикой

https://t.me/medicina_free

ведения беременности и необходимостью пренатальной диагностики с учетом генетической детерминированности данного заболевания.

У пациентов с неклассической формой ВДКН за счет увеличения секреции АКТГ вырабатывается достаточное количество кортизола и альдостерона при умеренном повышении 17-ОНП и андрогенов. Клинические проявления заболевания могут ограничиться андрогензависимой дерматопатией (гирсутизм, акне, алопеция). Возможны нарушения менструальной функции: позднее менархе у девочек (в 14-16 лет), олиго- и аменорея у молодых женщин. Избыток андрогенов нарушает нормальный фолликулогенез в яичниках, образование желтого тела, тормозит выработку гонадотропных гормонов гипофиза, что приводит к хронической ановуля-ции. В дальнейшем возможно формирование вторичного поликистоза яичников и, как следствие, - бесплодия. У большинства женщин с неклассической формой ВГКН беременность наступает самостоятельно, без предварительной медикаментозной коррекции. Избыток андрогенов в организме беременной женщины препятствует полноценной пролиферации и секреторной трансформации эндометрия, нарушает имплантацию плодного яйца и, индуцируя спазм и склероз сосудов миометрия и хориона, может приводить к развитию таких осложнений, как самопроизвольное прерывание беременности, истмико-цервикальная недостаточность, нарушения в системе кровоснабжения сосудов плаценты, фето-плацентарного комплекса и др.

Неклассическая форма дефицита P450c21

Клиническими проявлениями при неклассической форме дефицита P450c21 являются:

• гирсутизм - 60%;

• олигоили аменорея - 54%;

• акне - 33%;

• бесплодие - 13%.

Вирилизации наружных половых органов, как и клинических проявлений недостаточности глюкокортикоидов и минералокортикоидов, обычно не наблюдается. Картина неклассической ВДКН также может характеризоваться ускоренным ростом или опережением костного возраста относительно паспортного. Раннее закрытие зон роста, а также инициация лобкового и аксиллярного оволосения - преждевременное пубархе тоже могут быть клиническими проявлениями этого заболевания.

Лабораторная диагностика направлена на выявление повышенного уровня 17-ОНР, который является маркером неэффективной работы фермента P450c21. Стандартное определение базального уровня 17-ОНР и его нормальное значение позволяют исключить ВГКН, однако это недостаточно информативно для исключения мягкой ферментативной недостаточности при неклассической форме ВГКН. Незначительное повышение адреналовых андрогенов и 17-ОНР встречается также и при СПКЯ. У пациентов с неклассической формой заболевания при случайных измерениях серологические уровни 17-ОНП часто не увеличены; таким образом, наиболее надежным будет измерение уровней стероида после стимуляции надпочечников АКТГ.

Двукратное определение базального уровня 17-ОНР в пределах «серой зоны» (6-15 нмоль/л, или от 2 до 8 нг/мл) требует проведения диагностического теста

с 1-24 АКТГ.

Проба с введением АКТГ является «золотым стандартом» диагностики неклассических форм дефицита 21-гидроксилазы. Проба включает в себя определение базальных (до введения АКТГ) и стимулируемых (через 60 мин после введения препарата) уровней 17-ОНП. В зависимости от результатов пробы заболевание исключают либо диагностируют классическую или неклассическую форму ВГКН, или гетерозиготное носительство. Пациенты с сольтеряющей формой имеют самые высокие уровни 17-ОНП после стимулирования АКТГ: до 3000 нмоль/л, пациенты с простой вирильной формой имеют уровни 300-1000 нмоль/л, пациенты с неклассической формой - 50-300 нмоль/л.

АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

АКТГ-стимулирующий тест оценивает уровень кортизола и предшественников его биосинтеза (17-ОНР, 17-ОН-прегненолона, 11-ДОК) и адреналовых андроге-нов (ДГЭА, ДГЭА-С). Тест проводится по двум основным показаниям: диагностика первичной НН и диагностика врожденных нарушений адреналового стероидогене-за, особенно их неклассических вариантов. Физиологический уровень подъема кортизола и его предшественников должен превышать базальный в 2-3 раза. Это исключает первичную НН и врожденные дефекты адреналового стероидогенеза, т.е. нормальным считается подъем уровня кортизола на стимуляции в 3-5 раз.

В мире применяются препараты АКТГ короткого действия, в России, однако, препараты АКТГ в настоящее время не зарегистрированы. В классическом варианте теста после определения базального уровня 17-ОНР вводят 0,125 мг 1-24 АКТГ, и через 1 ч определяется стимулированный уровень 17-ОНР.

Многократное повышение 17-ОНР - более 60 нмоль/л (>чем в 7-10 раз) при стимуляции свидетельствует о ВГКН.

В тех случаях, когда базальный уровень 17-ОНР превышает 20 нмоль/л (определенный как минимум дважды), диагноз неклассической формы недостаточности P450c21 может быть установлен без проведения пробы с АКТГ. Все критерии приведены для исследований в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла (5-7-й день).

Повышение базального уровня 17-ОНР больше верхнего предела возрастной нормы и стимуляция в более чем 4-5 раз (17-ОНР >45 нмоль/л) может быть

доказательством 21-гидроксилазного дефицита. Аналогичное повышение уровня 17-ОНР и 11-ДОК может свидетельствовать об 11β-гидроксилазном дефиците.

Интенсивный подъем ДГЭА-С более чем в 3 раза может расцениваться как неклассический вариант 3β-гидроксистероиддегидрогеназной недостаточности. Чрезвычайно высокий уровень ДГЭА-С, не изменяющийся после стимуляции, характерен для андрогенсекретирующих опухолей надпочечников.

Методы молекулярной биологии, прочно вошедшие в клиническую практику, а именно молекулярно-генетический анализ на выявление мутаций в гене *CYP21*, могут окончательно подтвердить диагноз.

Андрогенпродуцирующая опухоль яичника или надпочечника

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Опухолевый генез гиперандрогении как надпочечникового, так и яичникового генеза проявляется быстрым началом и бурным прогрессированием симптомов вирильного синдрома и в этом плане диагностических трудностей не представляет. Однако топическая диагностика опухолевой гиперандрогении весьма затруднительна. Сначала дифференциальная диагностика проводится между овариаль-ным и надпочечниковым генезом гиперандрогении: повышение уровня Т в 5-10 раз, выше 12,0 нмоль/л при нормальном уровне ДГЭА-С и 17-ОН-Р характерно для овариальных опухолей, а обратное соотношение является типичным для над-почечниковых опухолей. Для опухолевого генеза гиперандрогении характерно также снижение уровня гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ). Для топической диагностики применяются УЗИ органов малого таза и компьютерная или МРТ органов малого таза и надпочечников. Андрогенпродуцирующие (вирилизи-рующие или маскулинизирующие) опухоли яичников являются редкой патологией и встречаются у одной из 30 000 гинекологических стационарных больных или составляют около 5% от всех опухолей яичников. Опухолевые клетки являются источником повышенной продукции мужских половых гормонов - андрогенов (Т и А). Нередко наблюдается смешанная продукция андрогенов и эстрогенов (Э2, Э1). Андрогенпродуцирующие опухоли происходят из стромы полового тяжа и стероидпродуцирующих клеток. Морфологические признаки малигнизации выявляются в 20% случаев, однако практика показывает, что эти опухоли клинически протекают без осложнений, метастазы дают крайне редко, что и определяет благоприятный прогноз.

Гранулезоклеточная опухоль - составляет 1-2% всех опухолей яичников. Встречается в любом возрасте и чаще дает клиническую картину гиперэстрогении: в репродуктивном периоде и периоде менопаузы с метроррагией, в детском возрасте приводит к развитию ложного преждевременного полового развития по изосек-суальному типу. При вирилизирующем варианте опухоли обнаруживают текакле-точный и стромальный компоненты, образованные либо типичными текальными клетками, либо фибробластоподобными клетками, которые, вероятно, и являются андрогенпродуцирующими.

Текома - вирилизирующая опухоль, наиболее часто встречающаяся среди андрогенпродуцирующих опухолей, в 3-5% с морфологическими признаками малигнизации. Встречается в любом возрасте, чаще в период менопаузы. Отличительной чертой являются небольшие размеры опухоли, от 1 до 3 см, иногда двусторонние, без капсулы, с мелкобугристой поверхностью, охряно-желтого или бурого цвета. Текома образована эпителиоидными клетками, напоминающими клетки *theca interna*. Почти в половине случаев андрогенная продукция сочетается с гиперэстрогенией.

Андробластома - опухоль из клеток полового тяжа (клеток Сертоли) и стро-мальных клеток (аналогичных тестикулярным клеткам Лейдига). Частота состав-

ляет 0,5% от всех опухолей яичников, в 3-5% случаев бывает двусторонней. Встречается в любом возрасте.

Липидоклеточные опухоли встречаются редко (0,1% от всех опухолей яичников). По классификации ВОЗ, в эту группу включены опухоли, содержащие большое количество липохромного пигмента и липидов в клетках, которые имеют сходное строение с лютеиновыми клетками, клетками Лейдига и коры надпочечников. К ним относят лютеомы, стромальные лютеомы, лютеомы беременности, опухоли из клеток Лейдига (хилюсных клеток), из дистопий коркового слоя надпочечника. Признаки малигнизации выявляются в 5-20% чаще в опухолях из дистопий коры надпочечника. Нередко андрогенная продукция сочетается с секрецией эстрогенов опухолью, что клинически может проявляться метроррагией. Чаще это наблюдается при стромальной лютеоме, которая часто бывает двусторонней.

Симптомы вирилизации обнаруживаются у больных с различными эпителиальными опухолями, муцинозной цистаденомой, доброкачественной тератомой, опухолью Бреннера, опухолью Круккенберга. При морфологическом исследовании выявляют гиперплазию стромальной ткани яичника, окружающей опухоль, а именно текальных и хилюсных клеток с их лютеинизацией. Клиническая картина полностью определяется уровнем гиперандрогении и не зависит от морфологического строения опухоли. Менструальная функция нарушается чаще по типу вторичной аменореи, в случае смешанной продукции опухолью андрогенов и эстрогенов возможна и метроррагия. Одновременно появляются и симптомы вирилизации: бурно прогрессирующий гирсутизм, угревая сыпь, жирная себорея, андрогенная алопеция, снижается тембр голоса (барифония). Появляется дефе-минизация, т.е. исчезновение вторичных половых признаков: уменьшаются в размерах и становятся «дряблыми» молочные железы, уменьшаются жировые отложения на бедрах, телосложение приближается к мужскому. При гинекологическом осмотре обращает на себя внимание гипертрофия и вирилизация клитора, слизистые оболочки становятся атрофичными, с цианотичным оттенком. При смешанной андроген-эстрогенной секреции возможно увеличение размеров матки в связи с развитием миомы. Иногда удается пальпировать увеличенный яичник (опухоль). При кольпоцитологическом исследовании карио-пикнотический индекс снижается до 0, преобладают парабазальные и базальные клетки влагалищного эпителия. Симптом «зрачка» отрицательный. Ввиду выраженности клинической картины и быстрого прогрессирования симптомов вирилизации диагноз андрогенпродуци-рующей опухоли не вызывает затруднений, однако топическая диагностика опухоли в связи с ее малыми размерами представляет значительные трудности.

Уровень Т крови значительно повышен (выше 12,0 нмоль/л). Степень его повышения коррелирует с выраженностью вирильного синдрома в целом. При гормональном исследовании уровень эстрогенов может быть низким, нормальным или повышенным. Уровень ЛГ и ФСГ может быть разным, но чаще находится в пределах нормы. Имеет диагностическое значение в период менопаузы, когда под воздействием высокого уровня андрогенов становится низким (а не высоким, как в менопаузе). Уровень пролактина остается в пределах нормы или несколько повышен. При достаточно больших размерах опухоли она легко определяется при гинекологическом осмотре, но андрогенсекретирующие опухоли нередко имеют диаметр от 1 до 3 см. В такой ситуации в 60-70% случаев помогает УЗИ органов малого таза, однако опухоли диаметром 1-2 см и без капсулы этим методом не определяются. КТ и даже МРТ никаких преимуществ перед **ультразвуковым** методом не имеет. В тех случаях, когда проведенная топическая диагностика не привела к результату, проводится селективная катетеризация вен яичников и надпочечников с ретроградной флебографией и с забором оттекающей от орга-

нов крови с определением в ней Т, ДГЭА-С, 17-гидроксипрогестерона, кортизола. Критерием для дифференциальной диагностики источника гиперандрогении служат не абсолютные показатели уровня Т, определяемого в каждой пробе крови, а величина яичниково-периферического градиентов его концентраций, а также одноили двусторонний характер их увеличения.

Андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников. Андростерома - опухоль коры надпочечника, продуцирующая андрогены (ДГЭА-С и Т). Встречается довольно редко, составляет 1-3% всех опухолей надпочечников. Выявляется во всех возрастных группах, на чаще выявляется у женщин до 40 лет. Андрогенпродуцирующие опухоли имеют, как правило, хорошо развитую соединительнотканную капсулу. Эти новообразования достигают больших размеров и массы - до 1000 г. Опухоли диаметром 5 см и более почти всегда злокачественны. Как и при андрогенпродуцирующих опухолях яичников, клиническая картина определяется уровнем гиперандрогении. Характеризуется внезапным началом и бурным прогрессированием симптомов вирилизации:

https://t.me/medicina_free

прогрессирующий гир-сутизм, акне, дефеминизация и маскулинизация фигуры, алопеция, атрофия молочных желез, барифония. Менструальная функция прекращается внезапно, прогестероновая проба отрицательна.

Решающее значение при постановке диагноза и в топической диагностике имеют КТ и МРТ, дополнительно может быть использована селективная катетеризация вен яичников и надпочечников с ретроградной флебографией. УЗИ помогает выяснить топографические взаимоотношения опухоли с почкой, аортой, нижней полой веной, селезенкой и печенью, что необходимо для выбора оперативной тактики.

Следует помнить, что визуализация образования в области надпочечника без соответствующих клинических проявлений (инциденталома) встречается в 5% всех исследований. Случайная находка инциденталомы не показание к лечению пациентки, но может быть поводом к лабораторным исследованиям и уточнению активности образования (синдром Кушинга, феохромоцитома). Для топической диагностики после предварительного подавления дексаметазоном проводят сцинтиграфию надпочечников с радиоактивной меткой (^{131}I 6-β-йодометил-19-норхолестерол - NP-59). Использование КТ в исследовании органов малого таза ввиду малых размеров этих опухолей и отсутствия капсулы малоинформативно. Для визуализации яичников предпочтительно УЗИ с использованием трансвагинального датчика. Разрешающая способность метода - 10 мм (опухоли размером менее 10 мм сложно визуализировать).

При отрицательных результатах исследования дополнительно проводят селективную катетеризацию яичниковых и надпочечниковых вен с определением содержания гормонов в крови, непосредственно оттекающей от органов. Дифференциальным критерием овариальной и надпочечниковой гиперандроге-нии выступает градиент концентрации указанных гормонов (в крови, оттекающей от парных органов, в нижней полой вене, в локтевой вене). Несмотря на высокую информативность данного метода, его использование в клинической практике ограничено из-за сложности и инвазивности процедуры.

Ятрогенная гиперандрогения

Проводя дифференциальную диагностику эндогенной гиперандрогении, необходимо сразу исключить прием экзогенных андрогенов и анаболических стероидов, а также глюкокортикоидов и антигонадотропных препаратов, к которым относится даназол. Некоторые гестагены (производные 19-норстероидов, напри-

мер норэтистерон) обладают заметным андрогенным потенциалом. Стимуляцию роста волос вплоть до явного гипертрихоза могут провоцировать циклоспорины, интерфероны и седативные препараты. Эти препараты не влияют на метаболизм андрогенов. Использование партнерами женщин гелей, содержащих андрогены (зарегистрированные в России препараты для лечения гипогонадизма у мужчин), может быть причиной экзогенной гиперандрогении у женщин (контакт с участками кожи партнера, на которые был нанесен препарат, приводит к диффузии андро-генов и увеличению содержания тестостерона в периферической крови почти в 2 раза по сравнению с базальным уровнем). Следование рекомендациям инструкции по применению (принятие душа или использование легких футболок) полностью исключает нежелательную диффузию препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Карпова Е.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: Методическое пособие для врачей. - М., 2005. - С. 40.

2. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р. Гиперандрогения у женщин в клинической практике: Практические рекомендации для врачей. - М., 2014. -

С. 38.

3. Amr M., Kaliyadan F., Shams T. Use of a Cutaneous Body Image (CBI) Scale to Evaluate Self Perception of Body Image in *Acne Vulgaris* // Acta Dermatovenerol. Croat. - 2014

Sep. - Vol. 22 (3). - P. 196-199.

4. Bakry O.A., Shoeib M.A., El Shafiee M.K., Hassan A. Androgenetic alopecia, metabolic syndrome, and insulin resistance: Is there any association? A case-control study // Indian Dermatol. Online J. - 2014 Jul. - Vol. 5 (3). - P. 276-281.

5. Demir B., Ucak H., Cicek D., Aydin S., Erden I., Dertlioglu S.B. Changes in serum desnutrin levels in patients with *acne vulgaris* // Eur. J. Dermatol. - 2014 Aug 25. [Epub ahead of print].

6. Guidelines of care for *acne vulgaris* management // J. Am. Acad. Dermatol. April. -

2007.

7. Escobar-Morreale1 H.F., Carmina E., Dewailly D. et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society // Hum. Reprod. Update. - 2012. - Vol. 18, N 2. -

P. 146-170.

8. Orio F., Palomba S. Reproductive endocrinology: New guidelines for the diagnosis and treatment of PCOS // Nat. Rev. Endocrinol. - 2014 Mar. - Vol. 10 (3). - P. 130-132.

9. Paparodis R., Dunaif A. The hirsute woman: challenges in evaluation and management //

Endocr. Pract. - 2011. - Vol. 17, N 5. - P. 807-818.

10. Pavičić Baldani D., Škrgatić L., Bukvić Mokos Z., Trgovčić I. Hyperandrogenemia association with acne and hirsutism severity in Croatian women with polycystic ovary syndrome // Acta Dermatovenerol. Croat. - 2013 Aug. - Vol. 21 (2). - P. 105-112.

11. Rousso D.E., Kim S.W. A Review of Medical and Surgical Treatment Options for Androgenetic Alopecia // JAMA Facial Plast. Surg. - 2014 Sep 4. - doi: 10.1001/jamafacial. 2014.316. [Epub ahead of print]

12. Swiglo B.A., Cosma M., Flynn D.N. et al. Clinical review: antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled

trials // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008b. - Vol. 93. - P. 1153-1160.

13. Talaei A., Adgi Z., Mohamadi Kelishadi M. Idiopathic hirsutism and insulin resistance // Int. J. Endocrinol. - 2013. - Vol. 2013. - 593197.

https://t.me/medicina_free

14. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1999. - Vol. 84,

N 10. - P. 3666-3672.

15. Yildiz B.O., Bolour S., Woods K. et al. Visually scoring hirsutism // Hum. Reprod.

Update. - 2010. - Vol. 16, N 1. - P. 51-64.

СИНДРОМ ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН

Роживанов Р.В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром гипогонадизма у мужчин - симптомокомплекс клинических и/ или гормональных изменений, обусловленных недостаточностью половых гормонов (вследствие нарушения секреции половых гормонов яичками или резистентности органов-мишеней).

СИНОНИМЫ

Андрогенный дефицит, тестикулярная недостаточность.

КОД ПО МКБ-10

• E29.1.

НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Нет.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные о распространенности синдрома гипогонадизма основаны на частоте выявления основных причин его развития. Так, анорхию наблюдают у 3-5% мальчиков с отсутствием яичек в мошонке. Синдром Клайнфельтера диагностируют у 1 из 500 мальчиков. Это самая частая форма мужского гипогонадизма среди молодых мужчин, а также одна из наиболее распространенных эндокринных патологий: третье место после СД и заболеваний щитовидной железы. При этом есть основания предполагать, что примерно у половины больных на протяжении всей жизни этот синдром остается нераспознанным, особенно в случаях отсутствия гипогонадизма. Синдром Каллмана встречается у 1 из 5000 мужчин. По данным разных авторов, частота возрастного гипогонадизма у мужчин варьирует от 7 до 30%. Гипогонадизм, связанный с другими причинами, встречается гораздо реже.

СКРИНИНГ И ПРОФИЛАКТИКА

Гормональный скрининг гипогонадизма следует проводить при сексуальной дисфункции, бесплодии и ожирении, а также всем мужчинам старше 30 лет независимо от наличия жалоб, поскольку ранняя диагностика и своевременное начало лечения служат профилактикой развития целого ряда достаточно серьезных осложнений. Для скрининга целесообразно использовать лабораторное определение уровня тестостерона. Сексологические опросники в настоящее время утратили свою актуальность в связи с очень низкой специфичностью. Наиболее частыми симптомами, позволяющими заподозрить гипогонадизм, являются снижение либидо и эректильная дисфункция.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарной системы различают следующие формы заболевания:

• гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм;

• гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм;

• смешанный гипогонадизм (может быть нормогонадотропным, гипо-или гипергонадотропным в зависимости от патогенеза);

• гипогонадизм, обусловленный резистентностью органов-мишеней. В зависимости от времени возникновения:

• препубертатный гипогонадизм;

• постпубертатный гипогонадизм. В зависимости от этиологии:

• врожденный гипогонадизм;

• приобретенный гипогонадизм.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Клинические проявления недостаточности половых гормонов зависят от периода жизни, в который произошло формирование гипогонадизма (до или после пубертата).

Для препубертатного гипогонадизма характерны следующие особенности:

• высокий рост (при сохранной секреции СТГ) или карликовость (при дефиците СТГ);

• евнухоидные пропорции тела (длинные конечности, укороченное туловище);

• слаборазвитая скелетная мускулатура;

• распределение жира по женскому типу;

• истинная гинекомастия;

• бледность кожных покровов;

• отсутствие оволосения на лобке, подмышечных впадинах;

• высокий тембр голоса;

https://t.me/medicina_free

• половой член длиной до 5 см;

• мошонка атоничная, непигментированная, без складчатости;

• яички до 2 мл или их отсутствие в мошонке;

• синдром «непробужденного» либидо (рис. 17.8; 17.9).

Для постпубертатного гипогонадизма характерны следующие изменения:

• снижение полового влечения;

• урежение и ослабление адекватных и спонтанных эрекций;

• пролонгированный половой акт;

• ослабление яркости или отсутствие оргазма;
• отсутствие семяизвержения;

• половой член длиной 5 см и более;

• атоничная, умеренной пигментации и складчатости мошонка;

• яички более 12 мл, мягкие, дряблые при пальпации;

• **вегетососудистые проявления -** «горячие приливы», повышенная потливость, сердцебиения, кардиалгии;

• **психоэмоциональные нарушения -** быстрая утомляемость, лабильность настроения со склонностью к депрессиям, нарушение памяти и способности к длительной концентрации внимания, снижение творческой продуктивности, расстройства сна;

• **трофические нарушения -** сухость и дряблость кожи, появление морщин, выпадение волос, снижение мышечной массы, увеличение количества жировой ткани, остеопения;

• **анемический синдром -** развивается нормохромная нормоцитарная анемия, обусловленная угнетением синтеза эритропоэтина в почках и процессов кроветворения в костном мозге.

ЭТИОЛОГИЯ

• **Первичный гипогонадизм.**

◊ Врожденный.

- Синдром Клайнфельтера (обусловлен наличием дополнительной Х-хромосомы в кариотипе (47,ХхY). Могут также встречаться мозаичные формы заболевания (47ХХУ/46ХУ). Синдром Клайнфельтера относят к врожденным хромосомным нарушениям. Код: Q98.0. При наличии

более двух Х-хромосом в ка-

риотипе код - Q98.1.). - Анорхизм. ◊ Приобретенный.

- Травмы, облучение, химиотерапия по поводу рака, другие токсические

поражения яичек. - Позднее начало лечения крипторхизма.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

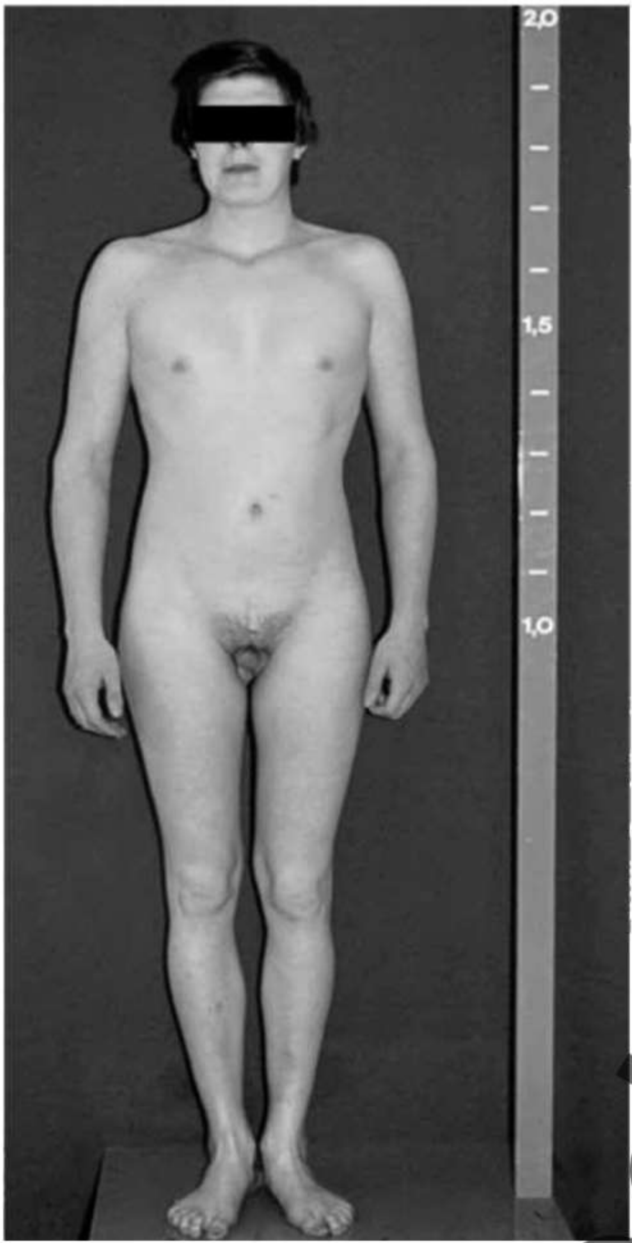


Рис. 17.8. Пациент с препубертатным гипогонадизмом

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

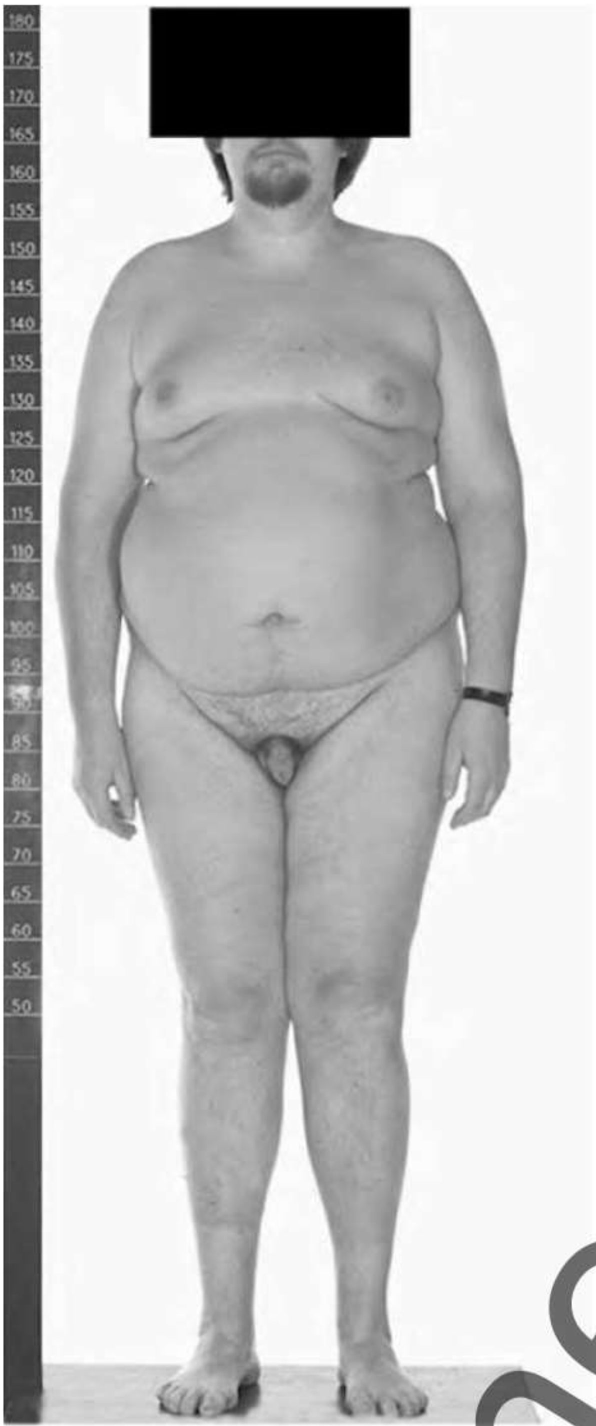


Рис. 17.9. Пациент 27 лет с синдромом Клайнфелтера

- **Вторичный гипогонадизм.**

◊ Врожденный.

- Синдром Каллмана (см. «Синдром задержки полового развития»).

- Синдром «фертильного евнуха» (изолированный дефицит ЛГ).

- Редкие врожденные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом (см. «Синдром задержки полового развития).

◊ Приобретенный.

- Опухоли гипофиза и гипоталамуса, их хирургическое лечение или лучевая терапия, кровоизлияния в опухоли (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма»). Следует отметить гиперпролактинемический ги-погонадизм, развивающийся при пролактиноме, так как гиперпролак-тинемия усугубляет течение вторичного гипогонадизма.

- **Смешанный гипогонадизм.**

◊ Приобретенный.

- Старение (возрастной гипогонадизм).

- Сопутствующие заболевания (ожирение, метаболический синдром, СД).

- **Гипогонадизм, обусловленный резистентностью органов-мишеней.**

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ Феминизация в результате резистентности рецепторов к андрогенам. ◊ Дефицит 5-α-редуктазы. ◊ Дефицит эстрогенов.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Гипергонадотропный гипогонадизм у мужчин обусловлен снижением или полным отсутствием андрогенсекретирующей функции яичек вследствие их поражения патологическим процессом (травма, облучение, аутоиммунное поражение, генетическая патология). Изменение числа хромосом в кариотипе при синдроме Клайнфельтера обусловлено их нерасхождением либо при мейозе на ранней стадии развития зародышевых клеток, либо при митотическом делении клеток на начальных этапах эмбриогенеза. Преобладает патология мейоза: при оогене-зе нерасхождение отмечают в 2/3 случаев, при сперматогенезе - в 1/3 случаев. Фактором риска возникновения синдрома Клайнфелтера считают возраст матери; связь с возрастом отца не установлена. Синдром Клайнфелтера можно диагностировать еще до рождения ребенка путем пренатальной генетической диагностики.

Гипогонадотропный гипогонадизм связан со снижением или полным выпадением гонадотропной стимуляции яичек. При смешанном гипогонадизме присутствуют оба компонента патогенеза, при этом достаточно часто происходит нарушение механизма обратной связи гипофиз-гонады. При гипогонадизме, обусловленном резистентностью к андрогенам органов-мишеней, ведущую роль играет врожденная патология рецепторного аппарата клеток.

Наиболее частыми причинами возрастного гипогонадизма являются снижение количества клеток Лейдига; снижение количества рецепторов к ЛГ; уменьшение активности ферментов, участвующих в синтезе тестостерона; нарушение регуляции в системе гипоталамус-гипофиз; генетическая предрасположенность - у мужчин с меньшим числом CAG-повторов в гене рецептора к андрогенам с возрастом быстрее снижается концентрация тестостерона. Кроме того, при возрастном гипогонадизме отмечается повышение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, происходит снижение свободного, биологически активного тестостерона, что усугубляет гипогонадизм. К увеличению содержания глобулина, связывающего половые гормоны, в крови приводит не только старение, но и повышение содержания эстрогенов, индукция ферментов и цирроз печени.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностический алгоритм

Диагноз заболевания устанавливают на основании характерной клинической картины, подтвержденной данными лабораторного и инструментального обследования (рис. 17.10).

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо уточнить состояние половых органов при рождении, наличие травм или операций. Кроме того, выясняют динамику полового влечения, наличие адекватных и спонтанных эрекций, длительности полового акта, характера оргазма, наличия семяизвержения.

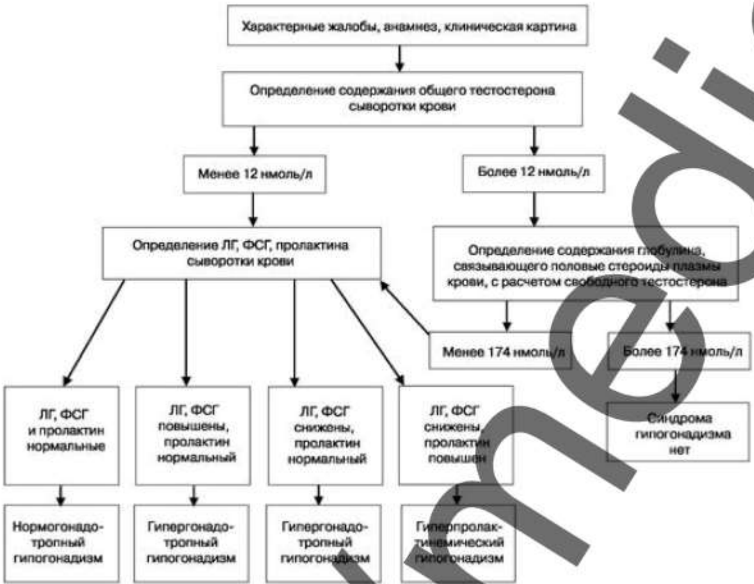


Рис. 17.10. Диагностический алгоритм синдрома гипогонадизма (схема)

Физикальное обследование

При физикальном обследовании обязательно измерение роста, массы тела, окружности талии. Производят исследование скелетной мускулатуры, грудных желез, кожных покровов, оволосения, наружных половых органов с измерением объема яичек.

Лабораторные исследования

Определяют содержание общего тестостерона в сыворотке крови. Концентрация общего тестостерона менее 8 нмоль/л свидетельствует о наличии гипогонадизма, а более 12 нмоль/л - о его отсутствии.

В случаях уровней тестостерона 8-12 нмоль/л показано определение в сыворотке крови содержания глобулина, связывающего половые гормоны, особенно в ситуации, когда клиническая симптоматика гипогонадизма четкая. Используя полученные данные, выполняют расчет уровня свободного тестостерона (см. компакт-диск).

Определение в сыворотке крови содержания гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в сочетании с яркой клинической симптоматикой позволяет диагностировать гипогонадотропный, гипергонадотропный или нормогонадотропный гипогона-дизм. При нормогонадотропном гипогонадизме показано проведение функциональной пробы с антиэстрогенами (например, кломифен 50 мг по 1 таб. утром перорально 10 дней, на 11-й день определение уровней тестостерона и гонадотро-пинов) для оценки уровня поражения гипофизарно-гонадной системы.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Определение концентрации пролактина проводят во всех случаях для исключения гиперпролактинемического гипогонадизма.

Проведение анализа спермы дает достаточно полное представление об андроге-ном статусе и состоянии гонадотропной секреции, что необходимо для назначения терапии.

Учитывая высокую распространенность синдрома Клайнфелтера и то, что практически все больные с данной патологией бесплодны, всем пациентам с выраженными нарушениями сперматогенеза необходимо определять кариотип для исключения или подтверждения диагноза синдрома Клайнфелтера. Практически у всех больных с кариотипом 47,XXY диагностируют азооспермию. Сперматозоиды обнаруживают крайне редко, хотя в литературе и описаны исключительные случаи спонтанного отцовства. При гистологическом исследовании яичек, как правило, отмечают гиалиновый фиброз семенных канальцев, отсутствие сперматогенеза и относительную гиперплазию клеток Лейдига.

Только исследовав хромосомный набор лимфоцитов, можно подтвердить присутствие дополнительной X-хромосомы и доказать, таким образом, наличие синдрома Клайнфелтера (рис. 17.11).

Инструментальные исследования

Всем пациентам проводят УЗИ органов малого таза с использованием трансректального датчика.

При гипогонадотропном и/или гиперпролактинемическом гипогонадизме показано выполнение МРТ головного мозга.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

При подозрении на наличие опухолевого процесса или травматического повреждения показаны консультации хирурга, онколога, уролога.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм.



Рис. 17.11. Кариотип пациента с синдромом Клайнфелтера **ЛЕЧЕНИЕ**

Основные цели лечения гипогонадизма у мужчин:

• полное устранение андрогенного дефицита - восстановление или развитие вторичных половых признаков, либидо и потенции, повышение мышечной силы, лечение или профилактика остеопороза;

• восстановление фертильности.

Немедикаментозное лечение

Не проводят.

Медикаментозное лечение

Андрогенный дефицит устраняют назначением постоянной андрогенной заместительной терапии препаратами тестостерона. Основные различия между препаратами - особенности их фармакокинетики и спектр фармакодинамической активности. В России применяют следующие препараты: метилтестостерон, тестостерона ундеканоат℘ для перорального приема тестостерона (андриол ТК•), тестостерон [смесь эфиров] (омнадрен 250•), тестостерона ундеканоат℘ для инъекций тестостерона (небидо•) и трансдермальную форму тестостерона (андрогель•). Метилтестостерон - алкилированный препарат тестостерона, разработанный для приема внутрь, в настоящее время теряет свое значение в связи с высокой гепа-тотоксичностью. Кроме того, препарат необходимо принимать многократно.

Тестостерона ундеканоат℘ для перорального приема тестостерона (андриол ТК•) - препарат жирорастворимого эфира тестостерона, разработанный для приема внутрь. Наличие естественной молекулы тестостерона обеспечивает высокую безопасность и полный спектр андрогенной активности ЛС. Препарат лишен гепа-тотоксичности. Кроме того, благодаря уникальной фармакокинетике (транспорт через лимфатическую систему) тестостерон (андриол ТК•) в терапевтических дозах не угнетает эндокринную функцию яичек и сперматогенез. К недостаткам препарата относят сравнительно слабое андрогенное действие, необходимость многократного приема.

Препараты эфиров тестостерона для парентеральной терапии - тестостерон [смесь эфиров] (омнадрен 250•) - наиболее распространены, так как их состав (комбинация эфиров тестостерона с разными периодами полураспада) обеспечивает быстрый и продолжительный андрогензаместительный эффект. Обычная схема применения - по 1 мл внутримышечно каждые 2-4 нед. Недостаток данных препаратов - возникновение супрафизиологических пиков концентрации тестостерона в первые несколько

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

дней после инъекции с последующим снижением концентрации гормона ниже нормальных значений в последние дни интервала между дозами.

Тестостерон (небидо•) - препарат эфира тестостерона для парентерального введения. Средство не приводит к возникновению выраженных супрафизиологи-ческих пиков концентрации тестостерона и применяется внутримышечно каждые

10-14 нед.

Тестостерон (андрогель•) - водно-спиртовой гель, содержащий 1% тестостерона. Препарат наносят на кожу ежедневно. При применении мужчинами с гипо-гонадизмом такая система трансдермальной доставки вещества восстанавливает концентрацию тестостерона до физиологической нормы. Трансдермальный путь введения тестостерона позволяет избежать первичного метаболизма препарата в печени и инактивации, как это происходит при применении андрогенных препаратов для приема внутрь, а также позволяет имитировать циркадные ритмы высвобождения физиологического немодифицированного тестостерона. Постоянная, беспиковая концентрация тестостерона в плазме сохраняется в течение 24 ч.

На фоне андрогенной заместительной терапии у больных с гипогонадизмом происходит нормализация половой функции, поддержание состояния вторичных половых признаков. Доказана способность андрогенов уменьшать отложения жира, в первую очередь висцерального. Андрогены предотвращают резорбцию костной ткани и непосредственно стимулируют ее образование. К числу положительных эффектов андрогенов относят их анаболическое действие на мышцы. У мужчин с гипогонадизмом при лечении андрогенами улучшается настроение и общее самочувствие.

Среди побочных эффектов препаратов тестостерона следует отметить образование угрей вследствие стимуляции кожных сальных желез, увеличение массы тела и возникновение гинекомастии (этот эффект зависит от способности андрогенов к ароматизации в эстрогены). Передозировка андрогенов может вызвать задержку натрия и воды, что приводит к возникновению отеков. Вызываемое андрогенами повышение гематокрита неопасно, за исключением случаев назначения андроге-нов пациентам с уже повышенным гематокритом.

Больные, получающие андрогенную заместительную терапию, должны находиться под динамическим наблюдением. Частота периодического наблюдения зависит от возраста больного. Молодым мужчинам контрольные тесты проводят ежегодно, пожилым - каждые 3-6 мес. Восстановление сексуальных функций контролируют по заполнению больным сексологических опросников. Мужчинам старше 40 лет каждые 6-12 мес показано пальцевое ректальное исследование простаты.

Лабораторному мониторированию подлежат:

- концентрация тестостерона;
- содержание гемоглобина и гематокрита (андрогены стимулируют продукцию эритропоэтина почками и повышают митотическую активность стволовых клеток костного мозга);
- содержание в сыворотке крови простатоспецифического антигена (мужчины старше 40 лет).

Абсолютные противопоказания к назначению андрогенотерапии - рак предстательной железы и доброкачественная гиперплазия с выраженной инфравези-кальной обструкцией. Андрогенотерапия противопоказана также при карциноме грудных желез у мужчин, поскольку эта опухоль (как и рак простаты) андрогено-зависима. Данные о том, что андрогенная заместительная терапия вызывает развитие доброкачественной гиперплазии и/или рака простаты, отсутствуют. Следует иметь в виду, что назначение андрогенной заместительной терапии препаратами тестостерона приводит к подавлению сперматогенеза, следовательно, при необходимости репродуктивной реабилитации показаны препараты гонадотропинов.

Для устранения андрогенного дефицита у больных с гипогонадотропным гипо-гонадизмом возможно также применение стимулирующей терапии. Из препаратов, стимулирующих эндогенную секрецию андрогенов при сохранной эндокринной функции яичек, хорошо зарекомендовал себя ХГЧ, который стимулирует секрецию собственных клеток Лейдига. Препарат вводят внутримышечно 1 раз в 3 дня, дозу подбирают индивидуально в зависимости от результатов лабораторных тестов. Препарат обладает хорошей переносимостью и незначительными побочными эффектами. Возможно проведение комбинированной терапии ХГЧ и андрогенами.

У пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом прогноз в отношении восстановления фертильности сомнительный. У большинства мужчин с гипо-гонадотропным гипогонадизмом без повреждения сперматогенного эпителия яичек лечение препаратами гонадотропинов приводит к улучшению сперматогенеза и восстановлению фертильности. Для этой цели применяют препараты рекомбинантного ЛГ или препараты ХГЧ, аналогичного ЛГ гонадотропин хорио-нический (прегнил•), которые назначают в виде монотерапии на срок 3-6 мес. При недостаточной эффективности ЛГ/ХГЧ к лечению подключают препараты рекомбинантного ФСГ или менопаузальных гонадотропинов, содержащие как ЛГ, так и ФСГ урофоллитропин (метродин ВЧ•). Дозу препаратов выбирают, исходя из результатов серийных определений уровней тестостерона в сыворотке крови и контрольных исследований спермограммы. Мужчины с исходным объемом яичек более 4 см³ имеют лучший прогноз для восстановления фертильности. В ходе терапии препаратами ЛГ/ХГЧ созревают клетки Лейдига, увеличиваются семенные канальцы, дифференцируются клетки Сертоли и индуцируется сперматогенез. У ряда больных полное восстановление сперматогенеза возможно только при комбинированном назначении препаратов ЛГ и ФСГ.

Особенности терапии гонадотропинами и тестостероном представлены в табл. 17.4.

При гипогонадотропном гипогонадизме, обусловленном поражением на гипота-ламическом уровне, с целью восстановления фертильности возможно применение синтетических аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона в импульсном режиме. С помощью программируемого портативного дозатора каждые 90-120 мин вводится 5-20 мкг гонадорелина. На фоне лечения гонадотропин-рилизинг-гормонами нормальное содержание тестостерона может быть достигнуто уже через несколько недель. Однако данный метод практически не ипользуется, так как не имеет преимуществ по сравнению с терапией гонадотропинами.

У больных с изолированным дефицитом гонадотропных гормонов повышение интенсивности сперматогенеза происходит через несколько месяцев, иногда через 2-3 года. Фертильность почти всегда достижима, если сохранена чувствительность рецепторов яичек к гонадотропинам.

Таблица 17.4. Особенности терапии гонадотропинами и тестостероном

	Гонадотропины	**Тестостерон**

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Показания	Только гипо- или нормогона-дотропный гипогонадизм	Гипергонадотропный гипогонадизм или любые формы гипогонадизма, если отсутствует необходимость сохранения репродуктивной функции
Влияние на синтез половых гормонов	Стимулируют синтез эндогенных андрогенов и эстрогенов	Для внутримышечных форм характерны супрафизиологические пики подъема концентрации, не отмечаемые при перо-ральном и наружном применении
Влияние на сперматогенез	Не угнетают сперматогенез	Угнетают сперматогенез
Влияние на половые железы	Не приводит к уменьшению половых желез	Уменьшают объем половых желез
Режим использования	Курсовое лечение с целью репродуктивной реабилитации	Как правило, пожизненная терапия

Еще одним вариантом лечения, возможном при нормогонадотропном гипогона-дизме и основанном на стимуляции выработки эндогенных гонадотропинов, является терапия антиэстрогенами (кломифен, тамоксифен). Препараты назначаются перорально 1-2 раза в день в индивидуально подобранной дозе путем определения уровней гонадотропинов и тестостерона, курсами 3-6 мес. Такой вид лечения, как правило, применяется при гипогонадизме, развившемся на фоне ожирения, а также при терапии нетяжелых форм бесплодия.

При бесплодии, обусловленном тяжелыми формами гипогонадизма, в том числе и генетическими расстройствами (синдром Клайнфельтера) показано использование новых методов экстракорпорального оплодотворения (в частности, искусственного введения в цитоплазму яйцеклетки сперматозоида). Забор генетического материала производят непосредственно из яичка. В отдельных случаях сперматозоиды могут быть получены при биопсии яичка, причем даже у пациентов с азооспермией.

Дальнейшее ведение

Первое контрольное обследование целесообразно проводить через 1-3 мес после начала терапии. Необходимо определить, эффективна, адекватна и безопасна ли подобранная доза препарата. Проводят исследования:

• определение концентрации общего тестостерона и гонадотропинов (при лечении антиэстрогенами) в сыворотке крови (если пациент получает инъекционные формы эфиров тестостерона, то исследование необходимо проводить перед очередной инъекцией);

• определение концентрации гемоглобина и показателя гематокрита (повышение гематокрита более 55% и/или гемоглобина более 180 г/л требует снижения дозы тестостерона);

• определение концентрации простатспецифического антигена (при повышении более 4 нг/мл необходимо отменить лечение и направить пациента к урологу);

• ректальное пальцевое исследование и/или УЗИ простаты (для выполнения данного исследования необходимо направить пациента к урологу или андро-логу);

• в дальнейшем мониторинг, включающий вышеперечисленные обследования, необходимо проводить 1 раз в 6-12 мес.

Хирургическое лечение

При наличии выраженной гинекомастии или недостаточного развития гениталий возможна хирургическая коррекция.

Показания к госпитализации

Проводить обследование и лечение можно в амбулаторных условиях.

Информация для пациента

Наряду с врожденными и преобретенными формами заболевания, обусловленными патологией других органов, возрастной гипогонадизм может развиваться и у здоровых мужчин (после 30 лет). Практически у каждого мужчины происходит постепенное (на 1-2% в год) снижение концентрации тестостерона в организме. В тот момент, когда концентрация тестостерона оказывается существенно ниже нормальных значений, проявляются клинические симптомы недостаточности тестостерона, к которым относят:

• **расстройства сексуальной функции -** снижение полового влечения, нарушение эрекции, расстройства оргазма, расстройства эякуляции, бесплодие;

• **соматические расстройства -** уменьшение мышечной массы и силы, увеличение количества жировой ткани (ожирение), снижение плотности костной ткани (остеопороз), увеличение грудных желез (гинекомастия), уменьшение количества волос на лице и теле, истончение и атрофия кожи;

• **вегетососудистые расстройства -** чувство жара, «приливы», внезапная гиперемия лица, шеи и верхней части туловища, колебания АД, боли в сердце, головокружение, чувство нехватки воздуха;

• **психоэмоциональные расстройства -** повышенная раздражительность, быстрая утомляемость, ослабление памяти и внимания, бессонница, депрессивные состояния, ухудшение общего самочувствия и снижение работоспособности.

Для постановки диагноза синдрома гипогонадизма проводят:

• осмотр (консультацию андролога);

• гормональный анализ крови (определение уровней гонадотропных гормонов - ЛГ и ФСГ - могут быть повышены, снижены или нормальные, а также гормона семенников - тестостерона - снижен);

• исследование хромосомного набора (кариотипа).

Методы лечения - терапия препаратами тестостерона или гонадотропинов. Лечение, как правило, проводят пожизненно. Необходимо как можно раньше начинать лечение, чтобы предотвратить появление симптомов и тяжелых последствий недостатка тестостерона. Гормональная терапия устраняет большинство клинических проявлений гипогонадизма. По желанию пациента возможно проведение мастэктомии.

ПРОГНОЗ

При своевременном начале лечения - благоприятный.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / Под общ. ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. - М., 2005. - 554 с.
2. Вакс В.В. Гипогонадотропный гипогонадизм у мужчин: Материалы конференции «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». 13-14 дек. 2001. - С. 73-84.

3. Дедов И.И. и др. Половое развитие детей: норма и патология. - М., 2002. - 232 с.

4. Дедов И.И., Калинченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. - М.: Практическая медицина, 2006.

5. Калинченко С.Ю., Мельниченко Г.А., Гусакова Д.А. Синдром Клайнфельтера (клиника, диагностика, лечение): Пособие для врачей. - М.: Практическая медицина, 2007.

6. Роживанов Р.В. Эффективная терапия и ошибки в лечении эндокринных нарушений в андрологии // Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок / Под ред. академика РАН и РАМН Дедова И.И., академика РАМН Мельниченко Г.А. - М., 2013. - С. 615-625.

7. Роживанов Р.В. Эндокринные нарушения половой функции у мужчин // Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. акад. РАН и РАМН Дедова И.И., академика РАМН Мельниченко Г.А. - М., 2013. - С. 754-775.

8. Jonathan D.S., Gianpiero D.P., Lucinda L.V. et al. Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2005. - Vol. 30, N 10. - P. 2004-2322.

9. AACE (American Association of Clinical Endocrinologists). Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients //

Endocr. Pract. - 2002. - Vol. 8, N 6.

10. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations // Eur. Urol. - 2009 Jan. - Vol. 55 (1). -

P. 121-130.

СИНДРОМ ГИНЕКОМАСТИИ

Роживанов Р.В., Калинченко С.Ю.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гинекомастия - это доброкачественное, одноили двустороннее увеличение грудных желез у мужчин, возникающее вследствие пролиферации железистой, соединительной и жировой тканей. Размер грудной железы может составлять от 1 до 10 см, в среднем около 4 см. В переводе с латинского языка гинекомастия *(gynes* - женщина, *mastos* - грудь, молочная железа) означает «женственная грудь».

КОД ПО МКБ-10

• N62.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность гинекомастии составляет 20-40% среди молодых мужчин, 40-60% - среди пожилых мужчин без соматических заболеваний и до 70% - среди пожилых мужчин с сопутствующими соматическими заболеваниями.

Пики заболеваемости гинекомастией

Выделяют три пика заболеваемости гинекомастией.

• **Первый - неонатальный период.** Продолжающееся действие эстрогенов матери, трансплацентарно попавших в организм ребенка, приводит к возникновению гинекомастии, которая регрессирует через несколько недель после рождения мальчика.

• **Второй - пубертатный период.** В возрасте 11-16 лет у 30-65% юношей развивается гинекомастия. Пубертатная гинекомастия в 80% случаев двусторонняя. У большинства юношей она регрессирует через 1-2 года после возникновения. Ее развитие обусловлено увеличением секреции половых гормонов в пубертате.

• **Третий** - в возрасте 50-80 лет. В этот период гинекомастия возникает наиболее часто и обусловлена, как правило, сопутствующей соматической патологией или приемом препаратов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от состояния грудной железы выделяют истинную и ложную гинекомастию.

• **Ложная гинекомастия.** Видимое увеличение области грудных желез обусловлено жировой тканью.

• **Истинная гинекомастия.** Увеличение грудных желез обусловлено железистой тканью.

Различают также **одностороннюю** (увеличена одна грудная железа) и **двустороннюю** гинекомастию (увеличены обе грудные железы).
Кроме того, выделяют **физиологическую:** неонатальная (периода ново-рожденности), пубертатная (гинекомастия подросткового возраста), старческая (инволютивная гинекомастия) и **патологическую** гинекомастию.

Клинически различают I, II, III, IV степени гинекомастии:

• I степень - минимальная субареолярная узловатость;

• II степень - субареолярное уплотнение менее диаметра ареолы;

• III степень - уплотнение, равное диаметру ареолы;

• IV степень - уплотнение, превышающее диаметр ареолы.

https://t.me/medicina_free

По размерам гинекомастию условно делят на умеренную, среднюю, выраженную. Рассчитывают ее размеры по формуле: Д×Н, где Д - окружность железы (см), Н - высота железы (см), и обозначают условными единицами: умеренная - до 6 у.е.; средняя - от 6 до 10 у.е.; выраженная - более 10 у.е.

ЭТИОЛОГИЯ

Гинекомастия в большинстве случаев возникает вследствие гормональных нарушений - абсолютного или относительного повышения уровня эстрогенов, также это заболевание может вызываться воздействием ЛС и пролактина.

Абсолютное повышение уровня эстрогенов

• **Прием ЛС, содержащих эстрогены.** Например, при лечении рака простаты.

• **Опухоль из клеток Лейдига -** редкий вид опухоли яичек, синтезирующих эстрадиол. В 90% случаев опухоль доброкачественная. Повышенное содержание эстрадиола по принципу отрицательной обратной связи снижает выработку ЛГ и, соответственно, тестостерона; кроме того, стимулирует продукцию БСПС и приводит к уменьшению концентрации свободного тестостерона, усугубляя дисбаланс половых гормонов.

• **Опухоли надпочечников, синтезирующие эстрогены, -** редкие, чаще доброкачественные новообразования, которые могут достигать значительных размеров и синтезировать большое количество предшественников эстрогенов.

• **Опухоли, продуцирующие ХГЧ.** ХГЧ могут синтезировать герминогенные опухоли яичек и карциномы различных локализаций. Повышение уровня ХГЧ в сыворотке крови стимулирует выработку тестостерона яичками, избыток которого метаболизируется в эстрогены.

Относительное повышение уровня эстрогенов

• **Возрастной гипогонадизм.** Заболевание связано с возрастным снижением секреции тестостерона яичками, при этом уровень общего и свободного эстрадиола остается в пределах физиологических значений или повышен.

• **Синдром Клайнфельтера.** Этот синдром в 80% случаев сопровождается развитием гинекомастии из-за абсолютного или относительного дефицита тестостерона и изменения соотношения эстрогены/андрогены.

• **Гипогонадотропный гипогонадизм.** Снижение синтеза тестостерона при сохранении выработки надпочечниками эстрогенов приводит к относительной гиперэстрогенемии.

• **Синдром «возобновленного кормления».** Впервые этот синдром был замечен во время Второй мировой войны у освобожденных заключенных, которые начинали адекватно питаться после долгого периода недоедания. Гинекомастия формировалась через несколько недель и самостоятельно исчезала после 1-2 лет нормального питания. Механизм развития гинекомастии в данном случае остается неизвестным.

• **Почечная недостаточность и проведение диализа.** У больных почечной недостаточностью повышен уровень ЛГ, эстрадиола, незначительно повышен уровень пролактина и снижен уровень тестостерона.

• **Хроническая печеночная недостаточность.** Происходит нарушение метаболизма андрогенов в печени, что приводит к повышению ароматизации андрогенов в эстрогены, увеличению уровня БСПС, соответственно, снижению уровня свободного тестостерона.

• **Гипертиреоз.** Гинекомастия встречается у 10-40% мужчин с гипертиреоз-зом, что обусловлено повышением уровня БСПС и усилением активности ароматизации андрогенов в эстрогены.

• **Гиперпролактинемия.** Значительное повышение уровня пролактина в крови стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток грудной железы и подавляет выработку гонадотропинов, что приводит к возникновению вторичного гипогонадизма, а затем - к развитию гинекомастии.

• **Инфекция вирусом иммунодефицита человека.** У больных возникает гиперпролактинемия и симметричная двусторонняя гинекомастия. Механизм повышения уровня пролактина до конца не ясен.

• **Паранеопластическая гинекомастия.** Гинекомастия может быть проявлением паранеопластического синдрома. Нередко она становится первым и долгое время единственным симптомом развивающейся злокачественной опухоли любого органа (особенно часто рака легкого, желудка, поджелудочной железы, почки, яичка). При этом увеличение грудных желез вызывается эктопической секрецией опухолью эстрогенов либо гонадотропинов.

• **Ятрогенная гинекомастия** встречается у 20-25% общего количества больных гинекомастией на фоне приема ЛС (табл. 17.5).

Таблица 17.5. Лекарственные средства, способствующие возникновению гинекомастии

Названия и группы ЛС	Механизм возникновения гинекомастии
Блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, нифедипин, верапамил)	Неизвестен
Амфетамины, диазепам, метилдопа, резерпин, трициклические антидепрессанты	Гиперпролактинемия
Циметидин	Антагонист андрогеновых рецепторов
Цитостатики (метотрексат, винкристин)	Первичный гипогонадизм вследствие поражения клеток Лейдига
Флутамид	Антагонист андрогеновых рецепторов
Половые гормоны: андрогены, эстрогены	Повышение ароматизации; прямое действие на ткань молочной железы
Изониазид	Неизвестен
Кетоконазол, метронидазол	Ингибиторы синтеза тестостерона
Фенотиазины	Повышение уровня пролактина
Спиронолактон	Антагонист андрогеновых рецепторов
Теофиллин	Неизвестен

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Гинекомастия обусловлена пролиферацией ранее неактивной железистой ткани грудной железы вследствие преобладания действия эстрогенов, а также гиперплазией жировой ткани.

Стадии развития гинекомастии

Выделяют три стадии гинекомастии: развивающуюся гинекомастию, промежуточную и фиброзную стадию.

• **Развивающаяся (пролиферирующая) гинекомастия** - самая начальная стадия продолжительностью около 4-6 мес. При устранении этиопатогене-тического фактора грудная железа может вернуться к прежним размерам.

• **Промежуточная стадия.** Ее продолжительность составляет от 6 мес до года. В этот период происходит созревание ткани грудной железы, обратное развитие заболевания происходит очень редко.
• **Фиброзная стадия** характеризуется появлением в грудной железе зрелой соединительной ткани, отложением жировой ткани вокруг железистой. Обратное развитие молочной железы практически не происходит.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностический алгоритм

Алгоритм диагностики гинекомастии представлен на рис. 17.12.

Анамнез

• Длительность существования увеличенной молочной железы.

• Боль или уплотнение железы.

• Прием ЛС.

• Половая функция.

• Ожирение.

• Симптомы тиреотоксикоза, гипогонадизма.

Физикальное обследование

• Симптомы тиреотоксикоза, гипогонадизма.

• Пальпация грудной железы.

• Пальпация живота (гепато- и спленомегалия, увеличение надпочечников).

• Осмотр и пальпация половых органов (размер, плотность яичек).

• Оценка степени вирилизации (рост волос на теле, тембр голоса, развитие мышечной массы и др.).

Лабораторные исследования

• **Биохимический анализ крови** с определением содержания креатинина, печеночных ферментов, лактатдегидрогеназы, альфафетопротеина.

• **Исследование уровня гормонов:** определение концентрации общего тестостерона, БСПС, эстрадиола, ЛГ, ФСГ, пролактина, ДГЭА-С, ТТГ, β-ХГЧ.

Инструментальные исследования

К основным инструментальным методам исследования относят маммографию, УЗИ грудных желез, ТАБ.

• **Маммография** (диагностическая значимость маммографии у мужчин несколько ниже, чем у женщин).

• **УЗИ грудных желез.** По показаниям выполняют также УЗИ мошонки, МРТ/КТ надпочечников, МРТ головного мозга.

• **ТАБ** - наиболее чувствительный и специфичный метод, используемый для дифференциальной диагностики изменений грудной железы у мужчин.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 17.12. Алгоритм диагностики гинекомастии

В настоящее время метод применяют для исключения злокачественного поражения грудной железы после проведения комплекса лабораторно-инструментальных исследований.

ЛЕЧЕНИЕ

Гинекомастия Начало лечения

Тактика лечения гинекомастии зависит от причины. Медикаментозное лечение собственно гинекомастии не показано, проводится терапия заболеваний и патологических состояний, явившихся причиной гинекомастии.

• **Ятрогенная гинекомастия.** Необходимо отменить ЛС, вызвавшее развитие заболевания.

• **Гинекомастия на фоне тиреотоксикоза.** Осуществляют лечение заболевания, вызвавшего тиреотоксикоз.

• **Гинекомастия на фоне опухолей,** гормональная активность которых привела к возникновению гинекомастии. Выполняют хирургическое лечение опухолевого заболевания.

• Гинекомастия на фоне первичного или вторичного гипогонадизма. ◊ ЗГТ препаратами тестостерона:

- тестостерон [смесь эфиров] (омнадрен•, сустанон-250•, (3-оксоандрост-4-ен-17бета-ил) пропионат (тестостерона пропионат•), тестостерона фенилпропионатᵖ, тестостерона капронатᵖ, тестостерона изокапро-натᵖ в/м 1 мл 1 раз в 3 нед;

- тестостерон (небидо•) в/м по 1 ампуле 1 раз в 3 мес;

- тестостерон (андрогель•) на кожу 1 раз в день. ◊ ХГЧ (1000-3000 ЕД 1 раз в/м в 3 сут).

• **Пубертатная гинекомастия** самостоятельно проходит через 2-3 года от начала пубертатного периода или требует хирургического лечения.

• **Гинекомастия на фоне синдрома «возобновленного кормления»** в большинстве случаев исчезает самостоятельно через 1-2 года от начала нормального питания.

• **Идиопатическая гинекомастия.** Несмотря на тщательное обследование, в среднем у 25% пациентов причину гинекомастии установить не удается. В таких случаях к показаниям для лечения относят боль в грудных железах, неудобство и психологический дискомфорт, доставляемый пациенту его заболеванием.

• В случаях отсутствия или недостаточного эффекта, а также в случаях идиопа-тического увеличения грудных желез применяется **хирургическое лечение.** Однако перед проведением хирургического лечения показано полное обследование пациента для исключения причин развития гинекомастии.

◊ **Цель** - восстановление нормальной анатомической структуры мужской

https://t.me/medicina_free

грудной железы путем удаления дополнительной ткани. ◊ **Методика.** Удаление дополнительной ткани грудной железы выполняют через полукруглый, параареолярный разрез. В настоящее время разработано несколько операций по устранению гинекомастии: - удаление грудной железы (подкожная мастэктомия) из параареолярно-

го разреза с сохранением ареолы и соска; - удаление грудной железы из параареолярного разреза с дополнительной липосакцией для восстановления контура грудной клетки в области железы;

- эндоскопическая мастэктомия (при небольших размерах грудной железы).

◊ **Осложнения операции:** некроз соска, потеря или извращение чувствительности ареолярной области, уплощение соска. **Последующее наблюдение.** При устранении причины гинекомастии и радикальном хирургическом лечении не показано. Рекомендуется при продолжении терапии основного заболевания, вызвавшего гинекомастию в соответствии с критериями лечения этого заболевания.

Информация для пациента

Увеличение грудной железы (гинекомастия) - доброкачественное заболевание. Ее возникновение связано с нарушением баланса между концентрацией андрогенов

(мужских половых гормонов) и эстрогенов (женских половых гормонов) в организме мужчины. К предрасполагающим факторам развития гинекомастии относят злоупотребление алкоголем, наркотическими веществами, анаболическими стероидами, малоподвижный образ жизни, ведущий к накоплению избыточного веса и ожирению. Метод лечения гинекомастии - хирургический. Медикаментозное лечение проводится в отношении причин, вызвавших гинекомастию. Раннее обращение к врачу при появлении припухлости, болезненности в области грудной железы (желез) повышает вероятность успешного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. - М.: Медицинское информационное агенство, 2005.

2. Новицкая Т. А., Чупрова И. Н., Топузов Э. Э. Гинекомастия: клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности // Медицинский альманах. - 2012. - №4 (23). - С. 39-41.

3. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Гинекомастия. Патофизиология, клиника, диагностика, лечение // Медицинский совет. - 2008. - №7-8. - С. 48-52.

4. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia / C.W. Albert et al. // Am. Surg. - 2000. - Vol. 66, N 1. - P. 38.

5. Daniels I. R et al. Gynaecomastia // Eur.J. Surg. - 2001. - Vol. 167. - P. 885-892.

6. DeGroot L. J. et al. Endocrinilogy. - 5th ed. - Elsevier: Saunders, 2006.

СИНДРОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Карева М.А., Семичева Т.В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ППС - появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет, у мальчиков до 9 лет.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ППС зависит от пола ребенка и возраста манифестации заболевания. У девочек до 2 лет частота ППС составляет 0,5 случаев на 10 тыс., от 2 до 4 лет - 0,05 на 10 тыс., от 5 до 8 лет - 5 на 10 тыс. У мальчиков во всех возрастных группах частота ППС значительно ниже и не превышает 0,05 на 10 тыс.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В основу классификации синдрома ППС положен патогенетический принцип, учитывающий первичную локализацию патогенетического процесса в системе гипоталамус-гипофиз-половые железы-надпочечники. Выделяют гонадотропин-зависимые (истинные или центральные) формы заболевания, патогенез которых обусловлен преждевременной активацией центральной части гонадостата - гипоталамо-гипофизарной системы. Повышение секреции половых гормонов в данном случае является следствием стимуляции яичек или яичников гонадотро-пинами. Гонадотропин-независимые (ложные или периферические) формы ППС обусловлены преждевременной секрецией половых гормонов опухолями гонад или надпочечников. Также в данную группу входят наследственные синдромы, при которых автономная активация деятельности половых желез обусловлена генетическими нарушениями. При всех перечисленных формах заболевания половое развитие обладает всеми основными характеристиками прогрессирующего пубертата: помимо появления вторичных половых признаков увеличивается объем наружных половых органов, ускоряется рост и костное созревание, отражающие системное влияние половых гормонов на организм ребенка. Клинические вари анты ППС, обладающие данным комплексом признаков, определяют как полную форму ППС. Помимо этого, выделяют так называемые парциальные, или неполные, формы ППС, характеризующиеся изолированным развитием вторичного оволосения (преждевременное пубархе) и изолированным увеличением молочных желез (преждевременное телархе). Существуют также варианты ППС, не укладывающиеся однозначно ни в одну из перечисленных форм заболевания, например ППС на фоне декомпенсированного первичного гипотиреоза.

Необходимо отметить, что не существует четкой грани между истинными и ложными формами ППС. Ложные формы заболевания, обусловленные наличием гормонпродуцирующих опухолей половых желез, ВДКН, автономно активированной функцией половых желез при синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева и тестотоксикозе, могут спонтанно трансформироваться в гонадотропинзависи-мые формы, что связано с вторичной активацией гипоталамо-гипофизарной оси. Именно поэтому существующую классификацию ППС следует рассматривать как достаточно условный, рабочий вариант.

• Гонадотропин-зависимое ППС. ◊ Идиопатическое.

◊ Церебральное. - Опухоли ЦНС:

- гамартомы гипоталамуса, глиомы зрительного тракта и дна III

https://t.me/medicina_free

желудочка, пинеаломы. - Поражение ЦНС неопухолевого генеза:

- арахноидальные кисты III желудочка, гидроцефалия, родовая травма,

энцефалит, менингит, токсоплазмоз, облучение ЦНС, хирургическое

вмешательство. - Врожденные синдромы:

- нейрофиброматоз 1-го типа;

- туберозный склероз;

- синдром Рассела-Сильвера;

- синдром ВанВайк-Грумбаха (при некомпенсированном первичном гипотиреозе).

◊ Истинное ППС при длительном воздействии половых гормонов:

- поздно начатое или неадекватное лечение ВДКН, после удаления стеро-идпродуцирующих опухолей.

• Гонадотропин-независимое ППС. ◊ Автономная активация гонад:
- синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева; - тестотоксикоз; - овариальные кисты. ◊ Опухоли гонад:

- опухоли яичек (лейдигомы, сертолиомы);

- опухоли яичников (гранулезоклеточные, овариальные карциномы). ◊ Заболевания надпочечников. ◊ ВДКН (дефицит 21- и 11β-гидроксилазы):

- аденомы

- карциномы.

◊ ХГЧ-секретирующие опухоли краниальной и экстракраниальной локализации:

- гепатобластома; - пениалома; - герминома; - хориокарцинома; - тератома.

• Неполные формы ППС. ◊ Ускоренное пубархе. ◊ Ускоренное телархе.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Клиническая характеристика обусловлена формой заболевания.

При истинных формах ППС у девочек увеличиваются молочные железы, эстро-генизируются наружные половые органы. В большинстве случаев формируется половое оволосение, однако его интенсивность значительно меньше, чем у девочек в течение нормального пубертата. Также нехарактерны и другие андроген-зависимые симптомы полового созревания: акне, жирная себорея, активность потовых желез. Эти симптомы у девочек с ППС развиваются после 6-7 лет, когда происходит физиологическая активация андрогеновой функции надпочечников - адренархе. При высокой активности патологического процесса начинаются менструации, носящие регулярный характер. Для девочек с гипоталамической гамар-томой характерно чрезвычайно раннее начало менструаций - спустя несколько месяцев после замеченного увеличения молочных желез. Однако у 50-60% девочек с истинным ППС менструации могут отсутствовать в течение 5-6 лет после появления вторичных половых признаков. У девочек с ложными формами ППС менструальную реакцию можно наблюдать параллельно с увеличением молочных желез. Выделения носят беспорядочный характер, могут быть обильными или «мажущими».

При изолированном телархе увеличение молочных желез - единственный вторичный половой признак у девочек до 2 лет. Выделяют также «телархе-вариант», характеризующийся увеличением молочных желез у девочек после 3 лет. Эта форма - мягкий вариант истинного ППС с торпидным течением, не ухудшающим ростовой прогноз.

При изолированном адренархе у девочек возникает только оволосение лобковой, реже - лобковой и аксиллярных областей.

У мальчиков при истинном половом созревании увеличиваются в размерах яички и половой член, появляются акне, специфическое потоотделение, половое оволосение, грубеет голос, увеличивается мышечная масса. В отличие от девочек, имеющих большую вариабельность в интенсивности процессов полового созревания, у мальчиков быстро прогрессируют вторичные половые признаки и увеличивается объем яичек.

При ложных формах ППС у мальчиков на фоне прогрессирования вторичных половых признаков сохраняется допубертатный объем яичек. При тестотоксикозе объем яичек чаще увеличен незначительно и не соответствует степени развития вторичных половых признаков, однако можно наблюдать значительное увеличение объема обоих или одного яичка - аденоматоз.

При всех формах заболевания у детей обоего пола ускоряется рост, достигая значений, характерных для пубертатного «ростового скачка», - 10-15 см в год. Ускорение роста можно отметить за 6-12 мес до появления вторичных половых признаков. Также отмечается ускорение дифференцировки костей скелета, что приводит в дальнейшем к преждевременному закрытию зон роста и значительному снижению конечного роста.

ЭТИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Истинное, или гонадотропин-зависимое, ППС обусловлено ранней активацией импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормонами (по аналогии с физиологическим пубертатом). Повышение секреции гонадотропин-рилизинг-гормонами вызывает увеличение синтеза и секреции гипофизарных гонадо-

тропных гормонов - ЛГ и ФСГ. Гонадотропные гормоны активизируют синтез половых гормонов в яичниках и яичках, повышенный уровень которых вызывает развитие вторичных половых признаков, меняя фенотип ребенка. Наиболее частая причина преждевременной активации импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормонов - гипоталамическая гамартома. В последнее время выявлены генетические дефекты при так называемом идиопатическом ППС: активирующие мутации в гене рецептора к KISS-протеину *(GPR54)* и инактивирующие мутации в гене *MKNR3 (белок* тормозит импульсную секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона). Многочисленные исследования, направленные на поиск мутаций в этих генах у пациентов с гонадотропинзависимым ППС, показали, что абсолютно подавляющее число относится по-прежнему к идиопатическому варианту.

https://t.me/medicina_free

Наиболее частая причина ложного ППС - ферментативные дефекты над-почечникового стероидогенеза, приводящие к повышению секреции андроге-нов надпочечниками (дефицит 21-гидроксилазы, 11 β-гидроксилазы). Опухоли, секретирующие половые гормоны как в половых железах, так и в надпочечниках, встречаются редко.

Гонадотропин-независимые формы ППС (синдром Мак-Кьюна-Олбрайта- Брайцева у девочек и семейная форма ППС - тестотоксикоз у мальчиков) - следствие генетических мутаций, приводящих к постоянной активации продукции половых гормонов в клетках яичников и яичек без участия гонадотропных гормонов.

Отличительной чертой синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева (OMIM 174800) являются пигментные пятна цвета кофе-с-молоком неправильной формы асимметричной локализации и фиброзно-кистозная дисплазия костной ткани. При данном синдроме возможно наличие другой эндокринной (тиреотоксикоз, акромегалия, синдром Кушинга) и неэндокринной (нарушения сердечного ритма) патологии. Причиной данного заболевания являются активирующие соматические мутации гена *GNAS1,* кодирующего α-субъединицу G-белка, сопрягающего белковые рецепторы с аденилатциклазой (в частности, рецепторы ЛГ и ФСГ), что приводит к повышению цАМФ в клетках яичников и продукции эстрогенов в отсутствии стимуляции гонадотропинами.

Тестотоксикоз (OMIM 176410) - заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлено активирующими мутациями в гене *LHCGR,* кодирующем рецептор ЛГ. Постоянная активация рецептора приводит к стимуляции клеток Лейдига и синтезу тестостерона в отсутствии ЛГ. Отличительной чертой данной патологии является высокий уровень тестостерона при подавленных уровнях гонадотропинов и при маленьком размере яичек (не более 6-8 мл), поскольку основной объем яичек составляют структуры, рост которых стимулирован ФСГ.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ Основные цели диагностики и дифференциальной диагностики

• Определение формы заболевания (полная или неполная).

• Выявление характера активации гонадной функции (гонадотропин-зависимого и гонадотропиннезависимого).

• Определение источника повышения секреции гонадотропных и половых гормонов.

Для решения этих задач ключевыми моментами служат результаты пробы с люлиберином и данные визуальных методов диагностики (МРТ головного мозга, надпочечников, УЗИ половых желез). Однако в проведении диагностического поиска следует учитывать особенности клинического статуса больных, сроки манифестации, интенсивность и характер прогрессирования вторичных половых признаков, особенности стероидной секреции (рис. 17.13, 17.14).

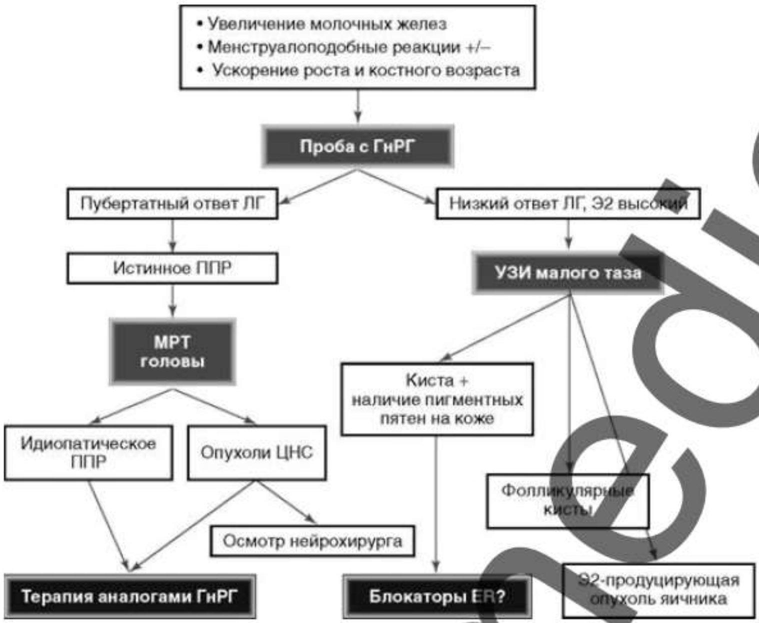


Рис. 17.13. Алгоритм диагностики преждевременного полового созревания у девочек. ***Проведение пробы с гонадотропин-рилизинг-гормоном у девочек с телархе до 1,5 лет вызывает пубертатный ответ лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона с преобладанием фолликулостимулирующего гормона; у девочек с телархе от 2 до 3 лет повышен ответ только фолликулостимулирующего гормона. ***При МОБ, фолликулярных кистах и опухолях у моменту манифестации заболевания рост и костный возраст могут соответствовать возрасту

Анамнез

При анализе анамнестических сведений следует выяснять характер полового развития у родственников. Ранний пубертат у мужчин в семье, как по материнской, так и по отцовской линии, чрезвычайно характерен для тестотоксикоза. Наличие в семье братьев с ППС или сестер с клиническими проявлениями вирилизации позволяет предположить ВДКН. Раннее начало заболевания и быстрое прогрессирование вторичных половых признаков характерно для тестотоксикоза и гипоталамической гамартомы. Волнообразный характер вторичных половых признаков, сочетающихся с менструальной реакцией, типичен для синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева.

Физикальное обследование

Клиническую оценку полового развития проводят на основании классификации Таннера-Маршалла, в которой стадия I соответствует допубертатному уровню, стадия V - половозрелому уровню. У девочек оценивают степень развития молочных желез и ареолы, тип телосложения, состояние наружных гениталий, менстру-

альную функцию. У мальчиков определяют объем яичек (допубертатный объем - менее 3 мл), их консистенцию. Кроме того, определяют размеры полового члена, отмечают наличие и частоту эрекций, степень развития мускулатуры, изменение голоса,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

наличие *acne vulgaris,* степень развития лобкового и аксиллярного оволосения. У детей обоего пола определяют показатели роста и веса тела с подсчетом коэффициента стандартного отклонения, выясняют динамику роста.

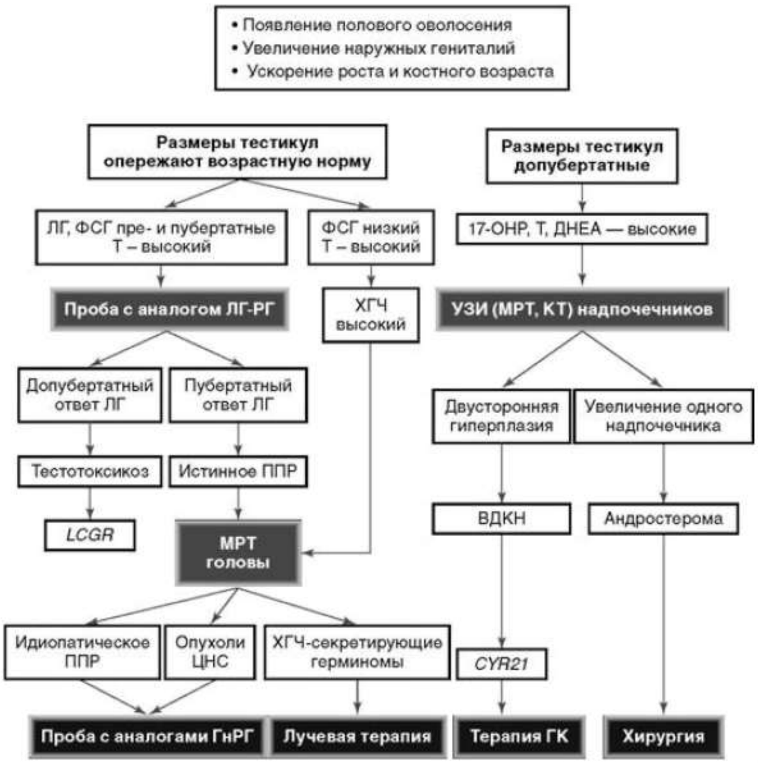


Рис. 17.14. Алгоритм диагностики преждевременного полового созревания у мальчиков

Клинический осмотр позволяет дифференцировать полные формы ППС от изолированных форм - телархе и пубархе. Изолированное телархе не сопровождается ускорением физического развития, отсутствует влияние эстрогенов на архитектонику тела, наружные половые органы. При изолированном адренархе степень полового развития редко превышает II стадию по Таннеру, отсутствуют молочные железы и эстрогенизация наружных гениталий, динамика роста не превышает 2SD. Выраженная эстрогенизация наружных гениталий, пигментация ареол, наличие кровянистых выделений характерны для эстрогенсекретирующих опухолей яичников. Выраженная андрогенизация при допубертатном объеме яичек у мальчиков позволяет предположить надпочечниковый характер заболевания

(андростерома или ВДКН). Асимметрия яичек более характерна для опухолей яичек и тестотоксикоза.

При внешнем осмотре следует обратить внимание на возможные симптомы заболеваний, протекающих с клиникой ППС. Наличие крупных, кофейного цвета, географической формы пятен, характерных для синдрома МОБ, мелкие множественные пигментные пятна и подкожно пальпируемые мелкие фибромы характерны для нейрофиброматоза Реклингхаузена. Клинические симптомы гипотиреоза позволяют предположить синдром Ван-Вайк-Грумбаха.

Лабораторные исследования

Определение содержания половых гормонов. В диагностике различных форм ППС не играет ведущей роли. У мальчиков при всех формах заболевания уровень тестостерона значительно повышен, при истинном ППС - коррелирует со стадией достигнутого пубертата. При тестотоксикозе и опухолях яичек уровень тестостерона соответствует половозрелому возрасту. У девочек с истинным ППС уровень эстрадиола при однократном определении может не превышать препубер-татных значений. При синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева концентрация эстрадиола может быть более 1000 пкмоль/л, однако в период регресса овариальных кист уровень эстрадиола вновь снижается до препубертатных значений.

Определение содержания ДГЭА-С. При андрогенпродуцирующих опухолях надпочечников концентрация ДГЭА-С чрезвычайно высока и не подавляется в ходе дексаметазонового теста. При ускоренном адренархе концентрация ДГЭА-С повышена, но остается в пределах пубертатных значений.

Определение концентрации 17-ОП. У детей с классической формой ВДКН значительно повышена концентрация 17-ОП, понижающаяся до нормальных значений при назначении дексаметазона. Неклассическая форма 21-гидроксилазной недостаточности сопровождается умеренным повышением уровня 17-ОП, концентрация которого повышается более чем в 4-5 раз в ответ на введение тетракозактида (синактена депо•).

Тест с люлиберином. Однократное определение ЛГ и ФСГ малоинформативно в дифференциальной диагностике гонадотропинзависимых и гонадотропиннеза-висимых форм ППС, так как существует значительный перекрест гормональных показателей между этими группами заболеваний. Наиболее информативны данные ответа гонадотропинов в ходе теста с люлиберином.

Определение содержания ХГЧ при подозрении на ХГЧ-продуцирующие опухоли. Концентрация гормона при этих опухолях в десятки раз превышает норму.

Инструментальные исследования

Рентгенография кистей рук для определения костного возраста. Костное созревание - важный критерий в оценке состояния больных с ППС, так как отражает степень воздействия половых гормонов на костную ткань. У больных с неполными формами ППС костный возраст не опережает хронологический. Высокие концентрации половых гормонов при длительном их воздействии значительно изменяют костный возраст в сторону увеличения, что характерно для гипоталами-ческих гамартом, тестотоксикоза, ВДКН. Небольшое изменение костного возраста в сторону увеличения при выраженных симптомах андрогенизации характерно

https://t.me/medicina_free

для андрогенсекретирующих опухолей надпочечников. Аналогичная картина может наблюдаться при некоторых опухолях ЦНС (астроцитомы, герминомы), когда ППС сопровождается дефицитом гормона роста.

Проведение МРТ или КТ обязательно для исключения объемных образований ЦНС. Данные исследования проводятся при доказанном гонадотропинза-

висимом характере ППС или при подозрении на ХГЧ-секретирующие опухоли. Гипоталамические гамартомы визуализируются только при применении МРТ. Для ХГЧ-секретирующих гермином весьма патогномоничным признаком считают активное накопление контрастирующих веществ.

УЗИ органов малого таза. У девочек этот вид исследования позволяет оценить степень увеличения яичников и матки, выявить наличие крупных фолликулярных кист при синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева, диагностировать опухолевые образования яичников. У мальчиков УЗИ позволяет диагностировать опухоли яичка и аденоматозные узлы, характерные для тестотоксикоза.

МРТ или КТ органов забрюшинного пространства необходимо для выявления объемных образований надпочечников.

Процедура теста с рилизинг-фактором ЛГ (люлиберином). Для проведения теста можно использовать препарат естественного люлиберина (рилизинг-фактор ЛГ) путем болюсного внутривенного введения в дозе 50-100 мкг или аналогов люлиберина со сроком действия 24 ч: трипторелин (диферелин•) 0,1 п/к или бусе-релин по одной капле в каждую ноздрю. Образцы крови при внутривенном введении рилизинг-фактора ЛГ берут до и через 30, 60, 90 и 120 мин после введения препарата. Максимальный подъем ЛГ фиксируют на 30-й минуте, ФСГ - на 60-90-й минуте теста. При использовании аналогов рилизинг-фактора ЛГ образцы крови берут до и через 1 и 4 ч после введения препарата. У большинства исследуемых подъем ЛГ и ФСГ происходит через 1 ч после начала теста. Однако у некоторых исследуемых увеличение концентрации гонадотропинов отмечается только через 4 ч после введения препарата. Интраназальное введение бусерелина может привести к ложноотрицательным результатам (в тех случаях, когда у больного отек слизистой оболочки носа или ее атрофия). Поэтому более достоверные результаты могут быть получены только при применении трипторелина (диферелина•) со сроком действия 24 ч. Кроме того, бусерелин, выпускаемый в форме флаконов, содержащих 20 мл препарата, неудобен для проведения диагностики в клиниках, где пациенты с патологией полового созревания встречаются редко. В этих случаях целесообразнее использовать трипторелин (диферелин•). *Интерпретация результатов*. Уровень максимального подъема ЛГ на стимуляцию >10 мЕД/мл характерен для истинного гонадотропинзависимого ППС. У детей с ложными гонадотропиннезависимыми формами заболевания ответ ЛГ резко снижен до минимально определяемых значений. Ответ ЛГ у детей с неполными формами ППС соответствует препубертатным нормативам. Для девочек с преждевременным телархе и «телархе-вариантом» характерен высокий подъем уровня ФСГ, уровень ЛГ повышается незначительно. Такую же картину можно наблюдать и при фолликулярных кистах яичников, однако при больших размерах кисты, с высоким уровнем эстрадиола, подъем ФСГ и ЛГ может отсутствовать. ХГЧ-секретирующие опухоли характеризуются высоким исходным содержанием иммунореактивного ЛГ, не изменяющегося в ходе теста с люлиберином.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ППС преследует две основные цели:

• подавление развития вторичных половых признаков, вызывающих эмоциональные и психологические проблемы у ребенка и его родителей;

• снижение темпов костного созревания, позволяющее улучшить ростовой прогноз.

Основные требования к лечению - отсутствие токсического влияния используемых препаратов и обратимость их гормоноподавляющего эффекта.

Для лечения истинного гонадотропинзависимого ППС используют пролонгированные формы агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Постоянное введение агонистов, поддержание их постоянной повышенной концентрации в организме приводят к десенситизации гонадотрофов гипофиза, снижению секреции гонадотропных гормонов и в конечном итоге к снижению секреции половых гормонов.

Наиболее оптимальное ЛС для лечения ППС - пролонгированные аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона. В настоящее время в России зарегистрировано три препарата, имеющие в показаниях к назначению ППС: трипторелин (дифере-лин•, декапептил-депо•) и лейпрорелин (люкрин-депо•). У первых двух действующее вещество - трипторелин, у последнего - лейпрорелин Это синтетические аналоги люлиберина, модификация строения которых приводит к устойчивости к разрушению пептидаз и повышению сродства к рецепторам. Полученная молекула в 100 раз активнее натурального пептида и действует более продолжительное время.
Форма выпуска обеспечивает медленное высвобождение активнодействующе-го вещества и поддержание его постоянной концентрации на протяжении 4 нед. Кратность введения - один раз в 28 дней. Доза препарата должна соответствовать в среднем 100 мкг/кг веса. В практике можно рекомендовать всем детям с весом более 20 кг вводить 3,75 мг трипторелина (диферелина•) (полное содержание препарата в ампуле). Детям с весом меньше 20 кг следует вводить 1,8 мг дифери-лина•.

Для назначения терапии агонистами рилизинг-фактора ЛГ должны быть использованы следующие критерии:

• подтверждение гонадотропинзависимого характера ППС (максимальный подъем ЛГ на стимуляцию рилизинг-фактором ЛГ >10 ЕД/л);

• быстрое прогрессирование клинических симптомов заболевания (увеличение костного возраста, опережающего фактический на два и более года, ускорение роста >2SD за предшествующий год;

• наличие повторных менструаций у девочек до 7 лет и увеличение объема яичек у мальчиков >8 мл до 8 лет.

Медленно прогрессирующие формы ППС («телархе-вариант») у девочек в возрасте после 5-6 лет терапии не требуют.

Лечебная тактика в отношении новообразований центральной нервной системы

Гипоталамическая гамартома не имеет тенденции к росту и не представляет непосредственной угрозы жизни больного. Однако при интрагипоталамиче-ской локализации образования, с выраженными неврологическими симптомами и частыми судорогами возможно применение высокотехнологичных методов их удаления и разрушения (радиохирургический метод, метод стереотаксической радиочастотной термокоагуляции). В тех случаях, когда ведущие клинические симптомы заболевания - только симптомы ППС, с успехом применяют депо-аналоги рилизинг-фактора ЛГ.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Хирургическую и лучевую терапию глиом хиазмально-оптической области и дна III желудочка проводят по нейрохирургическим показаниям. Оптические глиомы, сочетающиеся с нейрофиброматозом 1-го типа, имеют торпидный характер роста и могут спонтанно подвергаться инволюции, поэтому в нейрохирургии часто применяют выжидательную тактику.
Герминативно-клеточные опухоли любой локализации обладают высокой радиочувствительностью, поэтому лучевая терапия в сочетании с химиотерапией - метод выбора для лечения этого типа опухолей. Облучение опухолей интракраниальной локализации может приводить к развитию гипофизарной недостаточности с последующими эндокринными нарушениями, требующими соответствующих методов гормональной реабилитации.

Медикаментозная терапия гонадотропиннезависимых форм преждевременного полового созревания

Для лечения гонадотропиннезависимых форм ППС неопухолевого генеза используют препараты, блокирующие продукцию гормонов, влияющие на их периферический метаболизм или конкурирующие с половыми гормонами на уровне рецепторов. При синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева терапию следует применять только при длительной гиперэстрогенемии, с частыми и массивными кровотечениями. Для снижения гиперэстрогенемии возможно использование ингибитора ароматазной активности или блокаторов эстрогеновых рецепторов, единой схемы терапии не существует.

При тестотоксикозе возможно применение кетоконазола - противогрибкового препарата, ингибирующего стероидогенез на уровне 17-20-лиазы (превращении 21-стероидов в 19-стероиды - андрогены). Препарат назначают в дозе 30 мкг/кг веса в сутки. Применение препарата может сопровождаться надпочечниковой недостаточностью и нарушением функции печени. Также используют препарат с рецеп-торным антиандрогеновым действием - ципротерон в дозе 100 мг/м² в сутки. Есть данные об успешном применении сочетания антиандрогеновых и антиэстроге-новых препаратов нового поколения (бикалутамид и аримидекс•). В отличие от кетоконазола, эти препараты не влияют на секрецию тестостерона и его уровень в организме. Однако эффект тестостерона на клетку блокирован бикалутамидом, а аримидекс• подавляет периферическую конверсию андрогенов в эстрогены, которые оказывают главный эффект на костную дифференцировку как в женском, так и в мужском организме. Сочетанное применение бикалутамида и анастразолаᵖ проходит клинические испытания, и дозовый режим пока не отработан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие у детей: норма и патология. - М.: Колор Ит Студио, 2002. - С. 67-132.

2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология (руководство для врачей). - М.: Универсум Паблишинг, 2006. - С. 346-370.

3. Рациональная фармокотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2006 - С. 628-658.

4. Pediatric and Adolescent Gynecology / Ed. Ch. Sultan. - Kargen, 2004. - P. 57-77.

5. Hypothalamic-Pituitary Development / Eds R. Rappaport, S. Amselem. - Kargen,

2001. - P. 1-13.

6. Abnormalities in Puberty / Ed. H.A. Delemarre-van de Waal. - Kargen, 2005. -

P. 94-124.

7. Pediatric Endocrinology / Eds O.H. Pescovitz, E.A. Eugster. - Lippincott Williams and Wilkins, 2004. - P. 316-334.

СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Карева М.А., Семичева Т.В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Задержка полового развития - отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного предела нормального периода полового созревания: у девочек - до 13 лет, у мальчиков - до 14 лет.

Критерием оценки наступления полового созревания у мальчиков считают увеличение объема тестикул >4 мл, у девочек - увеличение молочных желез.

Таким образом, отсутствие увеличения объема тестикул у мальчиков к 14 годам и отсутствие увеличения молочных желез у девочек к 13 годам расценивается как задержка полового созревания. Появление вторичного оволосения (лобкового и аксиллярного) не следует считать значимым маркером полового созревания. Оволосение в этих областях может быть результатом андрогенной активности надпочечников (адренархе) и наблюдается у пациентов даже с выраженными формами гипогонадизма.

НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Нет.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В европейской популяции 95% мальчиков вступают в период полового созревания к 14 годам и 95% девочек - к 13 годам. Задержка полового созревания отмечается у 0,6-2,0% подростков.

Преобладающее большинство подростков, не вступивших в период полового созревания до 14 лет, имеют лишь функциональные нарушения, однако у 0,1% подростков причины задержки полового созревания имеют органическую природу, обусловленную патологией гипоталамо-гипофизарной системы (гипогона-дотропный гипогонадизм) или патологией половых желез (гипергонадотропный гипогонадизм).

КЛАССИФИКАЦИЯ

• Функциональная задержка периода полового созревания. ◊ Конституциональная задержка.

◊ Задержка роста при хронических системных заболеваниях. ◊ Задержка роста при недостаточном питании и неадекватных энергозатратах.

• Гипогонадотропный гипогонадизм.

◊ Врожденные формы гипогонадотропного гипогонадизма:

https://t.me/medicina_free

- гипогонадотропный гипогонадизм с аносмией или без аносмии (синдром Кальмана);

- множественный врожденный дефицит гормонов гипофиза;

- врожденная гипоплазия надпочечников и гипогонадотропный гипого-надизм у мальчиков (мутация гена *DAX1);*

- врожденные множественные сочетанные дефекты развития (синдром Вилли-Прадера, синдром Лоренса-Муна-Барде-Бидля). ◊ Приобретенные формы гипогонадотропного гипогонадизма:

- опухоли гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиомы, аденомы гипофиза, супраселлярные глиомы);

- инфекционные поражения ЦНС (менингит, энцефалит);

- облучение ЦНС.

• Гипергонадотропный гипогонадизм.

◊ Врожденные формы гипергонадотропного гипогонадизма:

- хромосомные аномалии (синдром Шерешевского-Тернера, синдром

Клайнфельтера); - анорхизм;

- дефект рецептора ЛГ и ХГЧ (вызывает синдром резистентных яичников у девочек и гермафродитизм или гипогонадизм мальчиков);
- нарушения стероидогенеза в гонадах (дефект ферментов *P450c17, StaR*-протеина вызывает клиническую картину гипогонадизма у девочек, а у мальчиков - гермафродитизма).

Приобретенные формы гипергонадотропного гипогонадизма (причины): - инфекции (эпидемический паротит, краснуха); - травма, перекрут яичка или яичника; - облучение, противоопухолевая терапия; - аутоиммунный процесс.

Функциональная задержка полового развития

В основе задержки полового развития лежат функциональные нарушения центральных механизмов, активирующих цирхоральный ритм секреции гона-долиберина - ключевого звена в инициации полового созревания. Сам термин «задержка пубертата» подразумевает отсроченность наступления половой зрелости, что позволяет многим считать это вариантом нормального развития, реализующегося в более позднем возрасте. КЗРП - наиболее частый вариант у подростков. По данным различных авторов, КЗРП составляет от 60 до 80% всех форм задержки полового созревания. Этот вариант значительно чаще встречается у мальчиков, соотношение мальчиков и девочек с таким заболеванием составляет 9:1.

ЭТИОЛОГИЯ

КЗРП в большинстве случаев передается по наследству. В 70% случаев у родителей пациентов отмечали задержку полового созревания, причем в 37% - семей у обоих родителей, в 30% - у матери и в 33% - у отца.

Достаточно часто у детей с задержкой пубертата обнаруживают наличие неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов: патологию беременности и родов, низкие ростовые и весовые показатели при рождении, неблагоприятную социальную обстановку, сопровождающую рост и развитие ребенка, алкоголизм у родителей. Хронические инфекционные и системные заболевания, как правило, сопровождаются задержкой роста и полового созревания. Ведущее место среди них занимают заболевания органов пищеварительной системы, сопровождающиеся мальабсорбцией (целиакия, хронический панкреатит, гепатит). К задержке роста и полового созревания приводят также ХПН, тяжелые пороки сердца, хронические бронхолегочные заболевания и многие некомпенсированные эндокринные заболевания (гипотиреоз, СД, болезнь Иценко-Кушинга). Длительное применение глюкокортикоидов, неадекватное повышение дозы ЗГТ при гипокортицизме и ВДКН приводят к выраженной задержке роста и задержке полового созревания.
Задержка роста и полового развития может наблюдаться как при резком дефиците массы тела в результате недостаточной энергетической ценности или несбалансированного питания (нервная анорексия, попытка похудеть), так и при избыточном весе, конституционально-экзогенном ожирении у подростков. Нефизиологическое превышение энергозатрат (спортивная гимнастика, профессиональный балет и др.) также часто сопровождается задержкой роста и полового созревания.

ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время не существует полного понимания механизмов, определяющих время пубертатной гормональной перестройки. Поэтому все суждения о патогенезе задержки полового созревания носят, главным образом, предположительный характер.

Различные этиологические факторы приводят к формированию синдрома КЗРП, воздействуя на основное ключевое звено, «запускающее» процесс полового созревания - импульсную секрецию гипоталамического гонадолиберина.

Патогенетические механизмы нарушения секреции гонадолиберина остаются неясными. Рассматривают лишь отдельные возможные пути этих нарушений.

Многочисленные исследования посвящены изучению моноаминового контроля гипоталамо-гипофизарной функции у детей с задержкой полового созревания. Основное внимание при этом уделено изучению секреции мелатонина - эпифи-зарного гормона, ингибирующего секрецию ЛГ. В настоящий момент ведущая роль нарушений моноаминового контроля в патогенезе задержки полового развития не доказана.

Ключевая роль в патогенезе задержки полового развития у детей с нарушением питания (как при дефиците веса, так и при ожирении) отводится леп-тину. Лептин - адипокин, продукт экспрессии *ob*-гена. Основной его ролью считают контроль аппетита и энергетического гомеостаза. Кроме того, лептин в определенных концентрациях, достигаемых только при достаточном развитии жировой ткани, оказывает стимулирующее воздействие на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона. Этот факт лежит в основе одной из теорий инициации полового созревания: при достижении определенной «критической» массы тела уровень лептина становится достаточным для стимуляции секреции гонадотропин-рилизинг-гормона. Недостаточность массы тела у подростков, несоответствие этой массы необходимой «критической», обеспечивающей высокую концентрацию лептина, приводит к задержке полового развития. В частности, у подростков с нервной анорексией уровень лептина резко снижен, что считается причиной низкого уровня гонадотропинов. Однако значительный избыток лептина у пациентов с ожирением также вызывает снижение секреции гонадотропных гормонов.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В большинстве случаев задержка полового созревания сопровождается и задержкой роста. Задержка роста у большинства детей с КЗРП отмечается не только в пубертатный период, но и прослеживается на протяжении всей предыдущей жизни. Этот факт дает возможность предположить, что в основе КЗРП лежат первичные нарушения в системе «гормон роста-ИФР-1». Недостаточная секреция гормона роста и в особенности ИФР-1 приводит к поздней активации импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона.

Полиморфизмы гена β-субъединицы ЛГ приводят к изменению биологической активности ЛГ, более короткому периоду полураспада, несмотря на более высокое сродство к клеточным рецепторам. Имеются данные о течении пубертатного периода у подростков с установленным полиморфизмом ЛГ. Хотя сроки инициации полового развития у этих детей не изменялись, но развитие половых признаков было замедлено, объем гонад был достоверно меньше, чем у детей контрольной группы.

Дети с мутантными формами ЛГ имели более низкую скорость роста, а также низкую концентрацию ИФР-1 и его связывающего белка. Таким образом, наличие полиморфизма ЛГ, приводящее к изменению его биологической активности, может вносить определенный вклад в патогенез задержки роста и полового развития.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

У подростков отсутствуют вторичные половые признаки: у мальчиков - мутация голоса, развитие оволосения на лице, мышечная гипертрофия плечевого пояса, отсутствует пубертатная активность потовых и сальных желез, у девочек - рост молочных желез, перераспределение жира по женскому типу. Вторичное оволосение (лобковое и аксиллярное) у детей с задержанным половым развитием также часто отсутствует, так как в отличие от подростков с гипогонадизмом у детей с функциональными нарушениями также задержана активация синтеза андроге-нов надпочечниками (адренархе). У части девочек с функциональной задержкой полового развития к 13-14 годам может быть небольшое увеличение железистой ткани молочных желез, но менструальная функция отсутствует.
Характерным симптомом функциональной задержки полового созревания считается отставание в росте. Большинство детей имеет умеренную задержку роста с первых лет жизни. Однако в период, предшествующий пубертатному (в 9-10 лет), темпы роста начинают прогрессивно снижаться до 3-4 см в год. К моменту обследования в 13-14 лет SDS роста может быть снижен до 2-2,5. Дифференцировка костного скелета также задержана, и костный возраст отстает от фактического на 2-3 года. При этом показатели костного и ростового возраста (возраст, при котором имеющийся рост соответствует 50 перцентили) ребенка соответствуют друг другу. Пропорции тела у детей с КЗРП, как правило, не нарушены. Однако в ряде случаев при длительной задержке полового созревания могут формироваться евнухоидные пропорции тела. Особенно часто нарушение пропорций и формирование евнухоидизма отмечают у подростков с задержкой полового развития на фоне ожирения. У этих же больных задержка роста менее выражена, чем у подростков с классической формой КЗРП.

Гипогонадотропный гипогонадизм

Отсутствие или снижение способности гипоталамуса секретировать гонадоли-берины или гипофиза секретировать ЛГ и ФСГ приводят к развитию гипогона-дотропного гипогонадизма. В основе гипогонадотропного гипогонадизма лежат врожденные или приобретенные аномалии ЦНС и гипоталамо-гипофизарных структур, приводящие к изолированному повреждению гонадотропной секреции, множественному выпадению тропных функций гипофиза, дефектам развития многих органов и систем, сочетающихся с гормональными нарушениями.

ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ С/БЕЗ АНОСМИИ (СИНДРОМ КАЛЬМАНА) Этиология и патогенез

Врожденные варианты гипогонадотропного гипогонадизма обусловлены мутациями генов, участвующих в закладке или миграции нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг-гормон. На сегодняшний день известно более 20 генов, участвующих в данном процессе. Заболевание имеет три варианта наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и Х-сцепленный. Наличие Х-сцепленного варианта (синдром Кальмана) обуславливает преобладание гипо-гонадотропного гипогонадизма с аносмией у мужчин.
Патогенез врожденной формы гипогонадотропного гипогонадизма с/без анос-мии обусловлен дефицитом секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, т.е. представляет собой третичную гипоталамическую форму гипогонадизма. Найдены мутации в гене как гонадотропин-рилизинг-гормона *(GNRH1)*, так и его рецептора *(GnRHR)*. Аносмия считается следствием гипоплазии или аплазии обонятельных луковиц и ольфакторного тракта. Нейроны, секретирующие гонадотропин-рилизинг-гормон, так же как и ольфакторные нейроны, в период эмбриогенеза формируются в зоне ольфакторной пластины, а затем совместно мигрируют, пересекая этмоидальную пластину, в различные отделы мозга. Контакт ольфак-торных нейронов с передними отделами мозга необходим для нормального развития обонятельных луковиц. Гонадотропин-рилизинг-гормон-секретирующие нейроны мигрируют, достигая преоптических ядер гипоталамуса. Нарушение миграции клеток в период эмбриогенеза играет ведущую роль в патогенезе заболевания. При Х-сцепленном варианте синдрома Кальмана причиной нарушения миграционных процессов считается мутация или делеция гена *KAL*, который кодирует синтез гликопротеина аносмина-1 - ключевого фактора миграции. При аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных формах заболевания находят мутации в генах других факторов, отвечающих за закладку или мигра-

цию нейронов, которые также участвуют и в дифференцировке органов и тканей. Поэтому могут встречаться с большой частотой аномалии формирования лицевого скелета и мозга.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления могут быть достаточно разнообразными. Даже больные дети в одной семье могут иметь разные клинические проявления синдрома: от легкой аносмии, выявляемой только с помощью специальных тестов, и нормального полового развития до выраженной аносмии и тяжелого гипогонадизма, сопровождаемого другими пороками развития мозга, крипторхизмом и микропенисом. Помимо симптомов гипогонадизма и аносмии, могут встречаться множество других аномалий. Они обусловлены в первую очередь дефектами формирования ЦНС: спастические параплегии, глухота, горизонтальный нистагм, нарушения цветоощущения, незаращение нёба и верхней губы, задержка умственного развития. Многие из этих аномалий связаны с пороком развития миндалевидного тракта, что предполагает связь заболевания с пороком развития этой области. Возможны также симптомы, связанные с пороком развития мочеполовой системы: агенезия почек, подковообразная почка, крипторхизм, микропенис.
Дети с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом не отстают в росте от сверстников до 13-14 лет, но позже, при отсутствии пубертатного ростового скачка, скорость роста у этих детей несколько снижается. Конечный рост больных не страдает и даже может превышать расчетный генетически детерминированный рост, так как зоны роста долго остаются открытыми и способность к линейному росту сохраняется до 20 лет и более. Отсутствие половых гормонов в период полового созревания приводит главным образом к росту конечностей, соотношение верхнего и нижнего сегмента тела снижается, формируются евнухоидные пропорции

https://t.me/medicina_free

тела. Дифференцировка костного скелета до пубертатного возраста соответствует фактическому возрасту ребенка, и только с 13-14 лет намечается отставание костного возраста. Около 10% подростков могут иметь парциальную форму гипогонадотропного гипогонадизма.

МНОЖЕСТВЕННЫЙ ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ТРОПНЫХ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

Врожденный дефицит тропных гормонов обусловлен генетическими дефектами, приводящими к нарушениям формирования аденогипофиза.

Регуляция развития и дифференцировки клеток аденогипофиза обеспечивается генетическим каскадом, в котором участвует ряд транскрипторных факторов. У человека считается доказанной ассоциация мутации гена *PROP 1* с дефицитом СТГ, ТТГ, пролактина и гонадотропных гормонов ЛГ и ФСГ. Мутации гена *HESX1* могут приводить не только к выпадению тропных функций аденогипофиза, но и сопровождаться септико-хиазмальной дисплазией (гипоплазией оптических нервов и потерей зрения). В клинической картине заболевания лидируют симптомы, обусловленные дефицитом СТГ (нанизм) и ТТГ (гипотиреоз), диагноз в таком случае ставится задолго до пубертатного возраста. Гипогонадотропный гипогона-дизм, выявляемый у 90% больных, диагностируется в пубертатном возрасте.

ВРОЖДЕННАЯ ГИПОПЛАЗИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ У МАЛЬЧИКОВ (МУТАЦИЯ ГЕНА DAX1)

Заболевание имеет Х-сцепленный тип наследования и встречается только у мальчиков. Причиной заболевания считаются мутации в гене *DAX1,* кодирующем орфанный ядерный рецептор, экспрессирующийся в надпочечниках, гипоталамусе и гипофизе. Ведущие клинические симптомы связаны с тяжелыми проявлениями глюкортикоидной недостаточности и синдромом потери соли. Симптоматика

заболевания манифестирует в постнатальном периоде, хотя имеются сведения о развитии симптомов гипокортицизма в более позднем возрасте. Мальчики с данной патологией, достигнув пубертатного возраста, имеют клинические и лабораторные признаки гипогонадотропного гипогонадизма. Предположить истинный диагноз позволяет семейный анамнез: наличие аналогичных симптомов у братьев или дяди больного, что характерно для Х-сцепленной наследственной передачи. Решающую роль в диагностике играет молекулярно-генетический анализ.

ВРОЖДЕННЫЕ МНОЖЕСТВЕННЫЕ СОЧЕТАННЫЕ ДЕФЕКТЫ РАЗВИТИЯ

Синдром Вилли-Прадера

Синдром Вилли-Прадера характеризуется ожирением, мышечной гипотонией, низким ростом, гипогенитализмом и гипогонадизмом, задержкой умственного развития, сердечно-сосудистыми нарушениями. Заболевание обусловлено деле-цией участка проксимального отдела длинного плеча хромосомы 15 отцовского происхождения или удвоением хромосомы 15, возникающей вследствие дефекта расхождения материнской хромосомы. Нарушения полового развития у мальчиков с синдромом Вилли-Прадера выявляются достаточно рано в виде микропениса и крипторхизма. Клинические симптомы гипогонадизма у детей обоего пола манифестируют к пубертатному возрасту.

Синдром Лоренса-Муна-Барде-Бидля

Заболевание характеризуется задержкой умственного развития, пигментной ретинопатией, полидактилией, ожирением и гипогонадизмом.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

Основной причиной приобретенного гипогонадотропного гипогонадизма считаются опухоли гипоталамо-гипофизарной системы. С наибольшей частотой встречается краниофарингиома, имеющая врожденный характер и развивающаяся из эпителия кармана Ратке. Обычно она локализуется в области турецкого седла, распространяется супраселлярно, вызывая компрессию оптической хиазмы, заднего гипоталамуса и третьего желудочка. Помимо снижения секреции гонадо-тропных гормонов, опухоль приводит к выпадению и других тропных функций гипофиза, в первую очередь к нарушению секреции гормона роста, что сопровождается резким снижением скорости роста больного. Поражение опухолью задних отделов гипофиза приводит к развитию несахарного диабета. В большинстве случаев опухоли гипоталамо-гипофизарной системы сопровождаются зрительными нарушениями: сужением полей зрения, атрофией дисков зрительного нерва, обусловленными сдавлением или разрушением оптической хиазмы.

Лучевая терапия краниальной области и тотальная лучевая терапия при злокачественных новообразованиях мозга, лейкемии, при пересадках костного мозга могут приводить к пангипопитуитаризму, обусловливающему и гипогонадотроп-ный гипогонадизм.

Гипергонадотропный гипогонадизм

Первичная недостаточность половых желез сопровождается значительным повышением уровня гонадотропных гормонов вследствие отсутствия в таких условиях негативного подавляющего влияния половых гормонов на гипоталамо-гипофизарные структуры (принцип отрицательной обратной связи). Большинство врожденных форм гипергонадотропного гипогонадизма ассоциировано с хромосомными и генетическими аномалиями и часто сопровождается множеством соматических нарушений, описанных в виде синдромов. Наиболее частыми причинами
врожденного гипергонадотропного гипогонадизма у детей считают заболевания, связанные с дефектами половых хромосом: делецией или структурными аномалиями второй Х-хромосомы (синдром Шерешевского-Тернера) и дополнительной Х-хромосомой в мужском кариотипе (синдром Клайнфельтера). Значительно реже встречаются врожденные формы гипергонадотропного гипогонадизма, ассоциированные с так называемой чистой гонадной агенезией. Полное отсутствие диф-ференцировки половых желез в этих случаях не сопровождается хромосомными аномалиями. С некоторыми оговорками к парциальным формам гонадной недостаточности следует относить врожденные аномалии половой дифференцировки, обусловленные как патологией формирования гонады (тестикулярный дисгенез), так и врожденными дефектами биосинтеза половых стероидов или нарушениями их клеточного метаболизма.

Приобретенные формы гонадной недостаточности могут быть следствием хирургического или инфекционного воздействия и манифестировать только клиническими симптомами гипогонадизма. Аутоиммунный характер повреждения функции гонад может сочетаться с другими аутоиммунными нарушениями эндокринного и неэндокринного характера.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностический алгоритм

https://t.me/medicina_free

• Цели диагностического поиска, проводимого у пациентов с отсутствием признаков полового созревания к 13-14 годам:

◊ выявление характера задержки полового развития, имеющего либо тран-

зиторную форму (КЗРП), либо органическую (гипогонадизм); ◊ определение уровня поражения половой функции (гипо- и гипергонадо-

тропный гипогонадизм); ◊ выявление причины имеющихся нарушений гонадной или гипоталамо-гипофизарной функции, что в конечном итоге определит терапевтическую тактику (рис. 17.15, 17.16). Диагностическое обследование считают наиболее результативным у детей не младше 13 лет, так как у пациентов более раннего возраста, особенно у мальчиков, многие дифференциально-диагностические тесты не дают полной информации. Однако при целом ряде врожденных синдромов, имеющих ярко выраженную симптоматику, предполагаемый диагноз гипогонадизма можно поставить еще в препубертатном возрасте (синдром Шерешевского-Тернера, синдром Вилли-Прадера и др.).
Помимо пациентов, у которых признаки полового созревания полностью отсутствуют к 13-14 годам, диагностическое обследование следует проводить у подростков с так называемым непрогрессирующим половым развитием: когда вторичные половые признаки появились своевременно, но в течение 3,5-4,5 лет после их появления не достигли IV-V стадии по *Tanner*. Эти пациенты могут иметь парциальный гипогонадотропный гипогонадизм, связанный с недостаточной секрецией рилизинг-фактора ЛГ.

Анамнез

При сборе анамнеза следует обратить внимание на характер периода полового созревания у родителей пациента. У подростков с конституциональным вариантом задержки полового развития, как правило, один или оба родителя имели задержку полового созревания и поздний ростовой скачок. Необходимо также обратить внимание на специфические симптомы, такие как нарушение ощущения запахов у пациента и его родителей (аносмия при синдроме Кальмана), успеваемость в школе (легкая задержка умственного развития при синдроме Клайнфельтера).

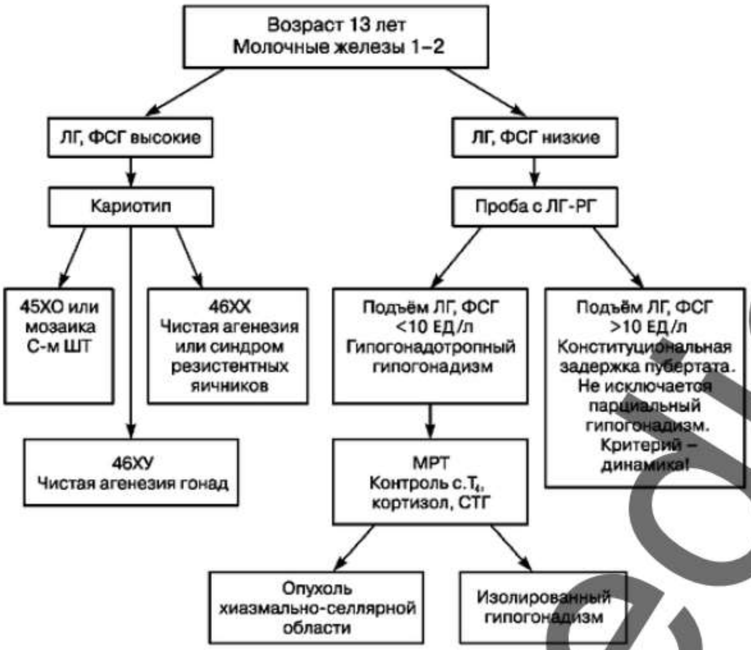


Рис. 17.15. Алгоритм диагностики задержки пубертата у девочек

Физикальные обследования

При осмотре необходимо оценить характер роста пациента. Для подростков с КЗРП характерно снижение скорости роста в период, непосредственно предшествующий возрасту пубертата, - 9-10 лет. У большинства этих детей кривая роста до 8-10 лет соответствует 10-25-й перцентили, однако после этого возраста скорость роста снижается, и ростовая кривая начинает соответствовать 3-й перцентили или даже несколько ниже. Слишком резкое падение скорости роста или даже его полная остановка могут свидетельствовать о сопутствующем дефиците СТГ, который часто развивается на фоне наличия новообразований гипоталамо-гипофизарной области. Подростки с изолированным гипогонадиз-мом, как правило, имеют нормальную скорость роста или ее небольшое снижение к 14 годам из-за отсутствия ростового скачка. Пропорции тела у мальчиков с конституциональной задержкой полового созревания не нарушены, соотношение верхнего и нижнего сегментов тела соответствует норме для достигнутого костного возраста, в то время как у пациентов с изолированными формами гипогонадо-тропного гипогонадизма соотношение верхнего и нижнего сегментов снижается, формируются евнухоидные пропорции.
Половое развитие оценивается по шкале *Tanner*. У мальчиков определяют объем тестикул по орхидометру *Prader*. У подростков с конституциональной задержкой полового созревания вторичное оволосение, как правило, отсутствует или слабо

выражено, так как активация андрогеновой функции надпочечников (адренархе) у них также задержана. В противоположность этому пациенты с гипо- и гиперго-надотропным гипогонадизмом к 13-14 годам могут иметь половое оволосение, соответствующее III стадии по *Tanner*, так как стадия адренархе у них наступает своевременно.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

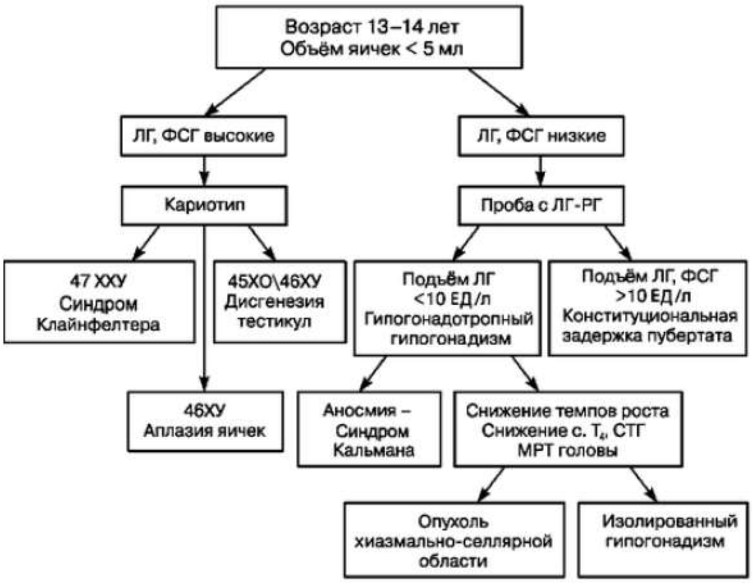


Рис. 17.16. Алгоритм диагностики задержки пубертата у мальчиков

Истинная гинекомастия - чрезвычайно характерный симптом для синдрома Клайнфельтера. Ложная гинекомастия (избыток отложения жировой ткани на груди) обычно наблюдается у подростков с функциональной задержкой полового созревания на фоне ожирения. При синдромальных формах гипогонадо-тропного гипогонадизма ожирение может достигать больших степеней и сопровождается другими симптомами: задержкой умственного развития, крипторхизмом при синдроме Вилли-Прадера, полидактилией, снижением интеллекта и зрения при синдроме Лоренса-Муна-Бардль-Бидля.

Лабораторные методы исследования

Цитогенетическое обследование (определение кариотипа) показано всем девочкам с клиническими проявлениями задержки полового созревания для обнаружения мозаичных вариантов синдрома Шерешевского-Тернера и в редких случаях - чистой агенезии гонад с кариотипом 46XY. У мальчиков с подтвержденным диагнозом гипергонадотропного гипогонадизма показано определение кариотипа для выявления синдрома Клайнфельтера и тестикулярного дисгенеза с мозаичным кариотипом 45XO/46XY.

Гормональное исследование. Определение базального уровня гонадотропных и половых гормонов имеет высокую диагностическую ценность только для выде-

ления заболеваний, сопровождающихся гипергонадотропным гипогонадизмом. При первичной тестикулярной и овариальной недостаточности уровень гона-дотропных гормонов значительно повышается у детей обоего пола уже с 11-12 лет и к моменту проведения диагностического исследования достигает высоких значений, многократно превышающих норму. Следует отметить, что у мальчиков с синдромом Клайнфельтера в пубертатном возрасте может наблюдаться только повышение уровня ФСГ, так как первоначально страдает только функция спер-матогенных клеток и клеток Сертоли, секретирующих ингибин - естественный регулятор секреции ФСГ. Нарушение функциональной активности клеток Лейдига и выработка тестостерона, регулирующего секрецию ЛГ, у пациентов с синдромом Клайнфельтера отмечается позднее. Поэтому в пубертатном возрасте уровень ЛГ и T у мальчиков с данным заболеванием может сохраняться в нормальных пределах. В постпубертатном возрасте секреция T снижается и уровень ЛГ возрастает.

Снижение концентрации ЛГ, ФСГ и половых стероидов считается характерным как для функциональной задержки полового развития, так и для гипогонадотроп-ного гипогонадизма. Для дифференциальной диагностики этих двух состояний определение базального уровня гонадотропинов и половых гормонов неинформативно. Гормональное исследование при функциональной задержке полового созревания и изолированного гипогонадотропного гипогонадизма - трудная задача, так как оба эти состояния идентичны: гипоталамо-гипофизарно-гонадная система не функционирует, однако в одном случае это носит транзиторный характер, в другом - активация системы вообще невозможна. Диагностическая информативность любых гормональных тестов дифференциальной диагностики становится реальной только тогда, когда гипоталамо-гипофизарная система у подростков с функциональной задержкой полового созревания начинает «включаться». Все диагностические тесты направлены на то, чтобы уловить первые гормональные сигналы этого «включения». Обычно это происходит за 1-2 года до первых видимых признаков полового созревания. Об этом следует помнить и еще раз подчеркнуть неэффективность проведения гормональной диагностики у подростков младше 13-14 лет.
Стандартная проба с рилизинг-фактором ЛГ (однократное внутривенное введение) не обладает достаточной диагностической значимостью, так как однократная кратковременная стимуляция рилизинг-фактором ЛГ не способна вызвать повышение концентрации гонадотропных гормонов у части подростков с функциональной задержкой полового развития. Более информативным считается ведение аналогов рилизинг-фактора ЛГ с 24-часовым периодом действия [бусерелин, нафарелин, трипторелин (декапептил•)]. После однократного введения аналога определение уровня ЛГ и ФСГ проводится через 1 и 4 ч. У 95% подростков с функциональной задержкой полового созревания уровень ответа ЛГ достигает пубертатных значений (>10 Ед/л). У подростков с гипофизарными формами гипогонадизма ответ на стимуляцию отсутствует. При гипоталамических формах гипогонадизма (синдром Кальмана) может наблюдаться подъем ЛГ, однако его уровень не превышает пубертатных значений (<10 Ед/л). Информативность теста достаточно высока у подростков, достигших пубертатного костного возраста (11 лет у девочек и 13 лет у мальчиков). При меньшем костном возрасте у подростков с функциональной задержкой полового созревания ответ ЛГ на стимуляцию может отсутствовать.

При подозрении на множественный дефицит тропных гормонов гипофиза необходимо проводить исследования тиреоидных гормонов, кортизола, пролак-тина. Следует считать обязательным проведение функциональных проб, характеризующих секрецию гормона роста, дефицит которого обнаруживается при всех формах множественного гипофизарного дефицита врожденного и приобретенного характера.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Инструментальные исследования

Определение костного возраста считается достаточно информативным диагностическим критерием. У подростков с КЗРП дифференцировка костей скелета задержана и обычно не превышает 10-11 лет. При этом достигнутый костный возраст соответствует и достигнутому росту ребенка, т.е. у подростка с КЗРП все параметры биологической зрелости (рост, костный возраст и половое развитие) соответствуют друг другу. Этот факт настолько характерен и типичен для подростков с КЗРП, что может считаться достаточным для постановки диагноза без дополнительного гормонального исследования. У подростков с изолированным гонадотропным и гонадным дефицитом костный возраст спонтанно достигает пубертатной границы (13-14 лет для мальчиков и 11,5-12 лет для девочек), и только после этого отмечается задержка костного созревания. У подростков с множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза (не получающих заместительной терапии гормоном роста и тиреоидными гормонами) костный возраст значительно отстает от фактического возраста.
МРТ или КТ головного мозга позволяет определить даже минимальные размеры объемных образований. Для врожденных аномалий гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождающихся множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза, характерна гипоплазия гипофиза, эктопия нейрогипофиза, гипоплазия или аплазия ножки гипофиза.

Исследование функции зрения имеет определенную диагностическую ценность как косвенный показатель степени повреждения хиазмы зрительных нервов при хиазмально-селлярной локализации новообразований (сужение полей зрения, атрофия дисков зрительного нерва). Наличие пигментного ретинита считается характерным симптомом синдрома Лоренса-Муна-Бардля-Бидля. Нарушение цветоощущения, колобомы сетчатки могут наблюдаться у пациентов с синдромом Кальмана.

УЗИ органов малого таза следует проводить всем девочкам с клинической картиной задержки полового созревания. При синдроме Шерешевского-Тернера и гонадной агенезии определяется резко гипоплазированная матка. Гонады, как правило, не визуализируются. При гипогонадотропном гипогонадизме половые железы могут определяться в виде тяжей. У девочек с функциональной задержкой полового созревания гонады хорошо визуализируются, но имеют допубертат-ный объем, однако у большинства из них в яичниках определяются единичные фолликулы.

ЛЕЧЕНИЕ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И ГИПОГОНАДИЗМА

Гормональная терапия конституциональной задержки роста и пубертата

• Цели гормональной терапии КЗРП:

◊ стимуляция развития вторичных половых признаков; ◊ стимуляция скорости роста;

◊ активация созревания собственной гипоталамо-гонадотропной системы,

«запускающей» процессы полового созревания; ◊ активация процессов минерализации костной ткани. Основное требование, предъявляемое к медикаментозной гормональной терапии, - отсутствие ее выраженного влияния на ускорение костного созревания, что может остановить рост подростка.
В настоящее время методом выбора гормональной терапии, отвечающей всем перечисленным требованиям, считается применение у мальчиков коротких курсов препаратов тестостерона пролонгированного действия: тестостерон [смесь эфи-ров] капроната[р], изокапроната[р], (3-оксоандрост-4-ен-17бета-ил) пропионата

(тестостерона пропионата[•]) и фенилпропионата[р] внутримышечно по 0,3-0,5 мл 1 раз в 4 нед, в течение 3-6 мес.

Такое лечение можно назначать подростку, чей костный возраст достиг 12 лет.

Применение препаратов ХГЧ менее предпочтительно для коррекции КЗРП, так как они могут привести к быстрой и массивной андрогенизации, способствующей интенсивному ускорению костного возраста и ухудшению роста. Особенно опасно назначать стимулирующие курсы ХГЧ подросткам при костном возрасте менее 12 лет. Кроме того, препараты ХГЧ требуют частого введения и дорого стоят.

У подростков с костным возрастом менее 12 лет желательно ограничиться только препаратами анаболических стероидов, которые стимулируют главным образом рост, не оказывая влияния на стимуляцию гонадотропной продукции и не вызывая развития вторичных половых признаков и ускорения костного созревания. Следует рекомендовать препараты нового поколения, не обладающие андрогенезирующим эффектом. Оксандролон внутрь 0,1 мг на 1 кг (но не более 2,5 мг) 1 раз в сутки, в течение 3-6 мес. Через 3 мес приема препарата необходим обязательный контроль костного возраста. При выраженной задержке роста можно рекомендовать препараты рекомбинантного гормона роста.

Заместительная гормональная терапия при гипогонадизме у мальчиков

Для стимуляции развития вторичных половых признаков у подростков как с гипер-гонадотропным гипогонадизмом, так и с гипогонадотропным гипогонадизмом используют преимущественно пролонгированные препараты сложных эфиров тестостерона: тестостерон [смесь эфиров] капроната[р], изокапроната[р], (3-оксоандрост-4-ен-17бета-ил) пропионата (тестостерона пропионата[•]) и фенилпропионата[р]. Препараты вводят внутримышечно с интервалом 3-4 нед. Доза препарата составляет 0,25 мл в 1-й, 0,5 мл - на 2-й, 1 мл - на 3-й год лечения и далее (постоянная ЗГТ).
Лечение следует начинать при достижении костного возраста 13-13,5 лет. В ряде случаев, когда гипогонадизм сопровождается формированием евнухоидных пропорций тела и высокорослостью, лечение можно начинать раньше, при костном возрасте 12 лет.

Помимо сложных эфиров тестостерона для поддерживающей терапии можно использовать препарат тестостерона андеканоат (жирно-кислотный эфир естественного тестостерона). Доза составляет 80-120 мг в сутки, распределяемая на два приема внутрь. Тестостерон андеканоат при пероральном применении не подвергается первичному метаболизму в печени, а распределяется по лимфатической системе и, таким образом, сохраняет свою активность.

Препараты ХГЧ можно использовать в монотерапии для стимуляции полового созревания только у подростков с парциальными формами гипогонадотроп-ного гипогонадизма. Препараты ХГЧ вводят внутримышечно 2 раза в неделю. Первоначальная доза составляет 1000-1500 МЕ на инъекцию. При недостаточном эффекте через 6 мес терапии доза может быть увеличена до 2000-3000 МЕ. При тяжелых формах, сопровождающихся практически тотальным отсутствием гонадотропинов, терапия препаратами ХГЧ может оказаться неэффективной или для достижения эффекта потребуются очень высокие (до 6000 МЕ на инъекцию) дозы ХГЧ. В подобных случаях в процессе лечения быстро образуются антитела к ХГЧ, что приводит к резистентности к данному виду терапии.

У подростков с множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза индукцию полового созревания начинают позже. Первоначально проводят лечение препаратами гормона роста для максимальной реализации ростовых возможностей.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Подросткам с синдромом Клайнфельтера, несмотря на парциальный андрогено-вый дефицит, терапию препаратами сложных эфиров тестостерона по стандартной схеме следует назначать с 13-14 лет. Препараты андрогенов значительно улуч шают адаптацию и интеллект подростка, предотвращают развитие евнухоидизма. Длительное наблюдение за подростками с синдромом Клайнфельтера показало, что ранняя терапия препаратами тестостерона значительно повышает социальную адаптацию и трудоспособность пациентов.

Заместительная гормональная терапия у девочек

Инициацию полового созревания у девочек как с гипергонадотропным, так и с гипогонадотропным гипогонадизмом проводят препаратами эстрогенов. Начинать лечение у девочек, не имеющих сопутствующего дефицита роста, следует при достижении пубертатного костного возраста (11-11,5 лет).

Для инициации полового созревания у девочек с гипогонадизмом необходимо применение препаратов природных эстрогенов: 17β-эстрадиола или его эфиров (например, эстрадиола валерата) в дозе 1 мг в сутки внутрь. Возможно также применение трансдермальных эстрогеновых препаратов в виде гелей - 0,5-0,751 мг наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота. Длительность монотерапии эстрогенами обычно около 12 мес. Затем переходят к циклической ЗГТ эстрогенами и гестагенами. С этой целью можно применять пероральные комбинированные эстроген-прогестагеновые препараты, содержащие 17β-эстрадиол или эстрадиол валериат. Предпочтение следует отдавать прогестагенам, максимально приближенным к натуральному прогестерону (микронизированный прогестерон, дидрогестерон).

Назначавшийся ранее этинилэстрадиол - синтетический препарат, не обладающий всем спектром действия натурального эстрадиола. Этот препарат вызывает более быстрое закрытие зон роста по сравнению с натуральными эстрогенами. На фоне применения натуральных эстрогенов отмечается лучшее развитие молочных желез и матки. Кроме того, повышенные дозы этинилэстрадиола, назначаемые в пубертатном возрасте, могут быть определенным фактором риска развития злокачественных новообразований молочных желез у взрослых женщин.
У девочек с множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза эстро-генотерапию следует начинать позже, при достижении пубертатного костного возраста. До этого периода проводят ростстимулирующую терапию препаратами гормона роста.

Оценка эффективности лечения. Побочные эффекты лечения

Введение эстеров тестостерона может вызывать задержку жидкости, возбуждение в первые дни после инъекции.

Оксандролон может вызывать явления холестаза, нарушения функции печени. Перед назначением препарата необходимо исследовать активность трансаминаз в сыворотке крови.

Препараты эстрогенов могут вызывать головные боли, тошноту. Желательно принимать их после еды в вечерние часы. Возможна также задержка жидкости и прибавка массы тела. У некоторых пациенток эстрогены вызывают явления масталгии, особенно при приеме этинилэстрадиола. В этих случаях рекомендуется смена препарата или снижение его дозы.

ПРОГНОЗ

Прогноз для подростков с КЗРП благоприятный, в условиях адекватного лечения восстанавливается полноценная гормональная и репродуктивная функция. Прогноз для больных с гипогонадизмом зависит от формы заболевания и сочетан-ных гормональных и соматических нарушений. ЗГТ половыми гормонами пожизненная. У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом (синдром Кальмана) ЗГТ препаратами гонадотропинов может обеспечить восстановление полноценной репродуктивной функции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И. и др. Половое развитие у детей: норма и патология. - М.: Колор Ит Студио, 2002. - С. 141-168.

2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология (руководство для врачей). - М.: Универсум Паблишинг, 2006. - С. 370-394.

3. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2006. - 577 с.
4. Delemarre-van de Waal H.A. Abnormalities in Puberty. - Kargen, 2005. - P. 81-81.

5. Pescovitz O.H., Eugster E.A. Pediatric Endocrinology. - Williams and Wilkins,

2004. - P. 334-349.

6. Rappaport R., Amselem S. Hypothalamic-Pituitary Development. - Kargen, 2001. -

P. 61-140.

7. Sultan Ch. Pediatric and Adolescent Gynecology. - Karger, 2004. - P. 106-129.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД И МЕНОПАУЗА

Григорян О.Р., Зайдиева Я.З.

Климактерий (климакс, климактерический период) - физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе.

Климактерический синдром - патологическое состояние, возникающее у части женщин в климактерическом периоде и характеризующееся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-трофическими расстройствами.

КОД ПО МКБ-10

• N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины. **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Менопауза наступает в среднем в возрасте 50-53-х лет. Ранней менопаузой называют прекращение менструации до 45 лет, преждевременной менопаузой (преждевременная недостаточность яичников) - прекращение менструации до 40 лет. У 60-80% женщин в периили ранней постменопаузе возникает климактерический синдром различной степени выраженности.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В климактерии выделяют следующие фазы:

• пременопауза - период от появления первых климактерических симптомов до последней самостоятельной менструации;

https://t.me/medicina_free

• менопауза - последняя самостоятельная менструация, обусловленная функцией яичников (дату устанавливают ретроспективно, а именно после 12 мес отсутствия менструации);

• перименопауза - период, объединяющий пременопаузу и 1-й год после менопаузы;

• постменопауза - начинается с менопаузы и заканчивается в 65-69 лет; принято выделять раннюю (до 5 лет) и позднюю (от 5 до 10 лет) постменопаузу.
Временные параметры фаз климактерия являются условными, индивидуальными, и выделение их важно для использования в клинической практике, так как они отражают морфофункциональное состояние репродуктивной системы.

В настоящее время принято выделять репродуктивные (классические) и нерепродуктивные органы-мишени для половых гормонов.

Репродуктивные:

• половой тракт;

• гипоталамус и гипофиз;

• молочные железы. Нерепродуктивные:

• головной мозг;

• сердечно-сосудистая система;

• костно-мышечная система;

• соединительная ткань;

• мочеиспускательный канал и мочевой пузырь;

• кожа и волосы;

• толстая кишка;

• печень.

Климактерический период характеризуется постепенным снижением, а затем и «выключением» функции яичников (в первые 1-3 года постменопаузы в яичниках обнаруживают лишь единичные фолликулы, в последующем они полностью исчезают). Вследствие этого возникает состояние гипергонадотропного гипогона-дизма с поражением органов-мишеней.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В пременопаузе менструальные циклы могут варьировать от регулярных овуля-торных или ановуляторных (укороченных) до длительных задержек менструаций и/или меноррагий. В перименопаузу возможны колебания содержания эстрогенов в крови, что клинически может проявляться предменструально подобными ощущениями (нагрубание молочных желез, тяжесть в низу живота, в пояснице и др.) и/или приливами и другими симптомами климактерического синдрома.

По характеру и времени появления выделяют три вида климактерических расстройств:

• ранние;

• средневременные (через 1-2 года после наступления менопаузы);

• поздние (>2-5 лет менопаузы).

Ранние симптомы климактерического синдрома:

• вазомоторные - приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, артериальная гипотензия или гипертензия, учащенное сердцебиение;
• эмоционально-психические - раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо.

Через 1-3 года после наступления менопаузы могут возникать следующие симптомы:

• урогенитальные расстройства;

• поражение кожи и ее придатков (сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос).

К поздним проявлениям климактерия относят обменные нарушения:

• постменопаузальный метаболический синдром (атеросклероз, АГ, дислипи-демия, инсулинорезистентность);

• неврологические: снижение когнитивной функции, памяти, зрения, слуха;

• костно-мышечные: остеопороз, остеоартрит.

ДИАГНОСТИКА Анамнез

Семейный анамнез по риску рака молочной железы и тромбозу, перенесенные гинекологические и другие операции, сопутствующие соматические заболевания и эндокринопатии.

Физикальное обследование

Антропометрические показатели, ИМТ, измерение АД, осмотр кожных покровов, гинекологическое исследование, осмотр и пальпация молочных желез.

Лабораторные и инструментальные исследования

Климактерий характеризуется следующими гормональными критериями:

• низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови (<80 пмоль/л);

• высокий уровень ФСГ в сыворотке крови, индекс ЛГ/ФСГ <1;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• индекс эстрадиол/эстрон <1;

• низкий уровень БСПС в сыворотке крови;

• низкий уровень ингибина, особенно ингибина В.

Диагноз климактерического синдрома может быть установлен на основании симптомокомплекса, характерного для эстрогендефицитных состояний. **Необходимые методы обследования в амбулаторной практике:**

• балльная оценка симптомов климактерического синдрома с помощью индекса Куппермана (табл. 17.6, 17.7); тяжесть остальных симптомов оценивают на основании субъективных жалоб пациентки, далее суммируют баллы по всем показателям;
• цитологическое исследование мазков из шейки матки (мазок по Папаниколау);

• определение уровня ФСГ, ЛГ, эстрогенов, пролактина, ТТГ, тестостерона в крови;

• биохимический анализ крови (креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, глюкоза, билирубин, холестерин, триглицериды);

• липидный спектр крови (холестерин в ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, липопротеид (а), индекс атерогенности);

• коагулограмма;

• измерение уровня АД и пульса;

• маммографическое исследование;

• трансвагинальное УЗИ (критерием отсутствия патологии в эндометрии в постменопаузе служит его толщина до М-эхо 6 мм);

• при наличии по результатам УЗИ утолщения эндометрия на М-эхо более 6 мм, гиперпластического процесса эндометрия или полипа эндометрия перед назначением МГТ необходимо проведение пайпель-биопсии (вакуум-кюретаж) или раздельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии с последующим гистологическим анализом;

• денситометрическое исследование.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Климактерий - физиологический период жизни женщины и не требует проведения дифференциальной диагностики. При атипичном течении климактерического синдрома (более 5 лет, тяжелые и кризовые формы и/или возникновение ранних симптомов климактерического синдрома через 5 лет после прекращения менструальной функции) необходимо исключить заболевания щитовидной железы, надпочечников, опухоли яичников, поджелудочной и молочных желез, гипер-пролактинемию, опухоль гипофиза, продуцирующую гонадотропины.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Постменопауза (ранняя). Климактерический синдром (тяжелой степени). Постменопаузальный остеопороз.

Таблица 17.6. Менопаузальный индекс Куппермана

Симптомы	Степень тяжести			
	отсутствуют	слабо выражены	умеренно выражены	тяжелые
Вазомоторные	0		2	3
Парестезии	0		2	3
Бессонница	0		2	3
Нервозность	0		2	3
Меланхолия	0		2	3
Головокружение	0		2	3
Слабость (утомляемость)	0		2	3
Артралгия и миалгия	0		2	3
Головная боль	0		2	3
Учащенное сердцебиение	0		2	3
Формикация (ощущение ползанья мурашек)	0		2	3

Таблица 17.7. Шкала оценки менопаузального индекса

Симптомы	Слабая степень Умеренная степень Тяжелая степень		
	баллы		
Вегето-сосудистые	>10-20	21-30	>30
Эндокринно-метаболические	1-7	8-14	>14
Психоэмоциональные	1-7	8-14	>14
Модифицированный менопаузальный индекс	12-34	35-58	>58

ЛЕЧЕНИЕ Цели лечения

Так как большинство заболеваний в климактерии возникает в результате дефицита половых гормонов, а именно эстрогенов, то патогенетически обосновано назначение МГТ, целью которой служит замещение (восполнение) гормональной функции яичников у женщин.

Основные принципы МГТ

• Определение показаний, противопоказаний, факторов риска и индивидуальная оценка соотношения польза/риск.

• Использование минимальных эффективных доз, снижение дозы в постменопаузе.

• Индивидуальный выбор препарата.

• Наблюдение, ежегодный контроль за состоянием эндометрия и молочных желез.

• Проведение перед терапией специального обследования, во время терапии - ежегодный контроль.

• Использование лишь натуральных эстрогенов и их аналогов; применение небольших доз эстрогенов, соответствующих ранней фазе пролиферации у молодых женщин.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• Обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенами (при сохраненной матке), что предотвращает развитие гиперпластических процессов эндометрия.

При назначении МГТ нужно учитывать следующие условия:

• преждевременная и ранняя менопауза;

• наличие симптомов климактерического синдрома;

• урогенитальные расстройства;

• профилактика остеопороза;

• улучшение качества жизни.

Показания к применению МГТ в перименопаузе

• Наличие климактерических расстройств (приливы, потливость, бессонница, сердцебиение, слабость, раздражительность, нервозность, подавленное настроение).

• Атрофические изменения в урогенитальном тракте, следствием которых становятся сухость во влагалище, диспареуния, учащенное и непроизвольное мочеиспускание. При назначении терапии только по поводу этих расстройств препаратами выбора служат местные низкодозированные средства.

• Профилактика остеопороза и переломов костей в период менопаузы у женщин группы риска независимо от наличия климактерических симптомов.

Показания к применению МГТ в постменопаузе

• Кратковременные показания - терапевтическое воздействие на вазомоторные, нейровегетативные, косметические, психологические проявления.

• Долгосрочные показания:

◊ профилактика остеопороза, ИБС, депрессии, болезни Альцгеймера; ◊ лечение урогенитальных и сексуальных расстройств; ◊ улучшение качества жизни женщин. У большинства пациенток длительная МГТ (3-5 лет и более) оказывает как лечебное, так и профилактическое воздействие. В настоящее время достоверных данных об эффективности МГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе нет.

Абсолютные противопоказания к назначению МГТ

• Наличие, перенесенный ранее или подозрение на рак молочных желез.

• Наличие или подозрение на эстрогензависимый рак половых органов (рак эндометрия).

• Кровотечения неясного генеза.

• Идиопатическая или острая венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия).

• Наличие или недавно перенесенные заболевания, в основе которых лежит артериальный тромбоз (стенокардия, инфаркт миокарда).

• Нелеченная гипертензия.

• Острые заболевания печени.

• Непереносимость компонентов препарата.

• Кожная порфирия (ферментопатия).

Относительные противопоказания к назначению МГТ

• Миома матки (ограничена по количеству узлов, их размерам и локализации) - показана только комбинированная МГТ.

• Эндометриоз.

• Мигрень.

• Венозный тромбоз и тромбоэмболия в анамнезе.

• Семейная гипертриглицеридемия.

• Желчно-каменная болезнь.

• Эпилепсия.

• Повышенный риск развития рака молочной железы.

Ограничения показаний к МГТ

• Возраст старше 65 лет при первичном назначении.

• Применение исключительно для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или деменции при отсутствии климактерических расстройств.

Оптимальные сроки для начала МГТ, так называемое окно терапевтических возможностей - период перименопаузы.

Риски и преимущества МГТ в пери- и ранней постменопаузе:

• крайне малый риск в первые 5 лет;

• незначительный сердечно-сосудистый риск до 60 лет;

• эффективное купирование менопаузальных симптомов и сохранение качества жизни;

• сохранение костной массы и профилактика переломов.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Медикаментозное лечение

Существуют 3 основных режима МГТ:

• монотерапия эстрогенами или гестагенами;

• комбинация эстрогенов с прогестагенами в различных режимах (циклическом и непрерывном);

• комбинация эстрогенов с андрогенами.

При более длительном применении в каждом конкретном случае нужно соизмерять эффективность (например, снижение риска перелома бедренной кости вследствие остеопороза) и безопасность (степень риска развития рака молочной железы или тромбозов) этой терапии.

Монотерапия эстрогенами

Рекомендуют женщинам с удаленной маткой (за некоторыми исключениями). Применяют эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 21-28 сут, затем перерыв 1 нед; 2 мг 1 раз в сутки постоянно.

Парентеральное введение показано при нечувствительности к ЛС для приема внутрь, заболеваниях печени, поджелудочной железы, синдроме мальабсорбции, нарушениях в системе гемостаза, высоком риске венозного тромбоза, гипертри-глицеридемии до и на фоне перорального применения эстрогенов (особенно конъюгированных), гиперинсулинемии, АГ, повышенном риске образования камней в желчных путях, курении, мигрени, для снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе, для повышения приверженности к МГТ.
Схемы лечения:

• эстрадиола гемигидрат, гель; нанести на кожу живота или ягодиц, 0,5-1,0 мг 1 раз в сутки постоянно;

• пластырь, высвобождающий эстрадиол; приклеить на кожу, 0,05-0,1 мг раз в неделю постоянно;

• 17β-эстрадиол 1,5 мг (от 0,75 до 3,0 мг); нанести на кожу постоянно. **Монотерапия гестагенами**

Назначают в пременопаузе женщинам с миомой матки и аденомиозом, не требующим оперативного лечения, дисфункциональными маточными кровотечениями. Схемы лечения:

• дидрогестерон 10-20 мг внутрь 1 раз в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 10-20 мг 1 раз в сутки с 11-го дня цикла в течение 2 нед;

• левоноргестрел, внутриматочная система (Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; поддерживает выделение лево-норгестрела в полость матки на уровне 20 мкг/сут); ввести в полость матки однократно;

• прогестерон (микронизированный) 100 мг внутрь 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 100 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла; во влагалище 100 мг 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день; 100 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла.

Комбинированная терапия

Комбинированная терапия двухили трехфазными эстроген-гестагенными препаратами в циклическом или непрерывном режиме показана женщинам в периме-нопаузе с сохраненной маткой.

• Двухфазные эстроген-гестагенные препараты в циклическом режиме:

◊ эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 9 сут, затем эстрадиол 2 мг и левонор-гестрел 0,15 мг внутрь 1 раз в сутки 12 сут, затем перерыв 7 сут;

◊ эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 11 сут, затем эстрадиол 2 мг и ципроте-рон 1 мг внутрь 1 раз в сутки 10 сут, затем перерыв 7 сут.

• Двухфазные эстроген-гестагенные препараты в непрерывном режиме:
◊ 17β-эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут, затем 17β-эстрадиол 2 мг

и дидрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут; ◊ 17β-эстрадиол 1 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут, затем 17β-эстрадиол 2 мг

и дидрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут.

• Двухфазные эстроген-гестагенные препараты с пролонгированной эстроген-ной фазой в непрерывном режиме: эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 7 сут, затем эстрадиол 2 мг и медроксипрогестерон 20 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут, затем плацебо 1 раз в сутки 7 сут.

• Возможна комбинация от отдельных препаратов эстроген- и гестогенсодер-жащих, например 17β-эстрадиола 1,5 мг трансдермально 1 раз в сутки, 25 дней + прогестерон (микронизированный 200 мг с 14-го дня менструального цикла 1 раз в сутки во влагалище 12 дней).

• Трехфазные эстроген-гестагенные препараты в непрерывном режиме:

◊ 17β-эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 12 сут, затем 17β-эстрадиол 2 мг и норэтистерон 1 мг внутрь 1 раз в сутки 10 сут, затем 17β-эстрадиол 1 мг внутрь 1 раз в сутки 6 сут;

◊ эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 11 сут, затем эстрадиол 2 мг и медрок-сипрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки 10 сут, затем эстрадиол 1 мг внутрь 1 раз в сутки 7 сут.

Терапия комбинированными монофазными эстроген-гестагенными препаратами в непрерывном режиме показана женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой. Данный режим гормональной терапии рекомендуют также женщинам, подвергшимся гистерэктомии по поводу наружного генитального эндометриоза, аденомиоза. При наличии тяжелого климактерического синдрома после излечения начальных стадий рака эндометрия и злокачественных опухолей яичников (излеченный рак шейки матки, вульвы и влагалища не считают противопоказаниями к гормональной терапии) не ранее чем через 1-2 года после операции возможно назначение гормональной терапии (при согласовании с онкологами). После перенесенного рака молочной железы - проведение МГТ возможно не ранее чем через 5 лет после достижения ремиссии при условии согласования с врачом-онкологом!
Схемы лечения:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• эстрадиол 2 мг и медроксипрогестерон 5 мг или оба в половинной дозе внутрь

1 раз в сутки постоянно;

• эстрадиол 1 мг и дидрогестерон 5 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно;

• эстрадиол 2 мг и норэтистерон 1 мг внутрь 1 раз в сутки;

• эстрадиол 1,5 мг трансдермально + микронизированный прогестерон 100 мг во влагалище 1 раз в сутки, постоянно, непрерывно;

• эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно.

К альтернативным ЛС у женщин в постменопаузе относят препарат тиболон. Тиболон выделен в отдельный класс терапии - *Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator* - тканеспецифичный регулятор эстрогенной активности, обладающий селективным эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами в различных

тканях. Предпочтение данному препарату перед другими традиционными средствами следует отдавать при выраженной астенизации, наличии сексуальной дисфункции у женщин в постменопаузе, а также при миоме матки небольших размеров и гиперпластических процессах эндометрия в анамнезе. Тиболон назначают внутрь 2,5 мг 1 раз в сутки постоянно.

Альтернативные и дополнительные методы в климактерии

При наличии противопоказаний к МГТ или нежелании женщины принимать МГТ возможно назначение растительных (фитогормонов, фитоэстрогенов) и гомеопатических ЛС.

Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений *(alternation* - чередование, смена) - это методы терапии климактерических нарушений, обладающие сходным с гормональной терапией механизмом действия, но не вызывающие отрицательных побочных влияний (пролиферативную активность в миометрии и эндометрии, молочной железе, повышения тромбогенного потенциала крови).

К альтернативным методам лечения относят:

• селективные эстроген-рецепторные модуляторы ралоксифен, тамоксифен (нолвадекс*);
• натуральные продукты: ◊ фитоэстрогены;

◊ фитогормоны;

• бисфосфонаты;

• селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;

• тканевую инженерию.

Все виды альтернативной терапии климактерических нарушений должны тем или иным способом воздействовать на органы-мишени и связываться с экс-трогенными рецепторами (a и b).

Стероидные рецепторы играют ключевую роль в действии как эстрогенов, так и антиэстрогенов и являются основными факторами транскрипции.

Взаимодействие молекулы стероида с рецепторами находится под контролем корепрессоров и коактиваторов. Взаимодействие комплекса лиганд-рецептор со специфическим коактиватором происходит, если лиганд является агонистом экстрогенных рецепторов. Если лиганд является антагонистом экстрогенных рецепторов, то взаимодействия с коактиватором не происходит.

В активации транскрипции принимают участие особые структуры рецепторов, названные функциональными активаторами транскрипции (AF). Наиболее изучены AFI и AFII. Эстрадиол является агонистом AFI и AFII, что способствует запуску транскрипции, в основном под воздействием AFII. Антиэстрогены (тамоксифен) полностью блокируют AFII, не затрагивая AFI. При этом транскрипции ядерной ДНК не происходит, а проявляются антиэстрогенные действия (кроме эндометрия, в котором AFI достаточно для запуска транскрипции), и тамоксифен проявляет эстрогенные эффекты.

Функциональные различия AFI и AFII объясняют тканевую специфичность действия антиэстрогенов. Эти особенности влияния эстрогенов и антиэстрогенов на органы-мишени явились основой для создания современных селективных эстроген-рецепторных модуляторов. Возможности проявления эстрогенной активности в ЦНС, костной ткани, урогенитальном тракте, сердечно-сосудистой системе и антиэстрогенного действия в молочной железе и эндометрии - необходимое требование к альтернативной терапии климактерических расстройств.
Альтернативными гормонозаместительными свойствами обладают лекарственные вещества (неэстрогены), связывающиеся с экстрогенными рецепторами избирательно. Их выделили в группу селективных эстрогеновых рецепторов к мотуля-торам.

Селективные эстрогеновые рецепторы к мотуляторам - новый класс фармакологических средств, которые в отличие от чистых агонистов и антагонистов эстрогенов обладают смешанным и селективным принципами действия, зависящими от пораженной ткани.

Фармакологическая задача селективных эстрогеновых рецепторов к мотулято-рам заключается:

• в проявлении свойств агонистов эстрогенов в ЦНС, костной ткани, урогени-тальном тракте, сердечно-сосудистой системе, печени;

• в проявлении свойств антагонистов эстрогенов в молочной железе и эндометрии.

Классические примеры - препараты, обладающие антиэстрогенным действием на молочную железу: тамоксифен (I поколение трифенилэтиленов), ралоксифен (II поколение тензотиадинов).

Идеальный селективный эстрогеновый рецептор к мотуляторам должен:

• положительно влиять на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, урогениталь-ный тракт, костную ткань;

• не оказывать эстрогенного эффекта на молочную железу и эндометрий. Однако создание идеального селективного эстрогенового рецептора к мотуля-

торам - задача будущего.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Фитогормоны - лекарственные растения (цимицифуга рацемоза, рапонтицин, мальброзия), не обладающие эстрогенным действием, но оказывающие положительное влияние на симптомы климактерического синдрома.

Фитоэстрогены - вещества растительного происхождения, функционально близкие 17β-эстрадиолу или вызывающие эстрогенные эффекты, что позволяет им связываться с экстрогенными рецепторами, но в 100-1000 раз слабее. К ним относятся изофлавоны, лигнаны и куместаны.
Однако следует учесть тот факт, что эффективность этих препаратов в лечении симптомов менопаузы остается невыясненной, и для окончательного выяснения этого вопроса необходимо проведение дополнительных масштабных исследований.

Изофлавоны (экстракт красного клевера, экстракт сои) не относятся к группе ЛС, это биологически активные добавки. Поэтому при их назначении необходимо соблюдать крайнюю осторожность, поскольку надежность данных средств не гарантирована, а их безопасность не оценивалась.

Необходимо помнить, что изофлавоны подобно эстрадиолу в эксперименте на крысах вызывают рост сосудистого эндотелиального фактора роста, ИФР и *heparin binding epidermal growth factor*.

Травы должны с осторожностью применяться у женщин, которым противопоказаны эстрогены, поскольку некоторые из них, например, женьшень, обладают эстрогеноподобными свойствами. Следствием потенцирующего влияния трав и медикаментов могут явиться кровотечения в случае комбинированного использования варфарина и гинкго двулопастного листьев экстракт (гинкго билоба•) или *dong quai;* слабые проявления серотонинового синдрома могут возникнуть у пациенток, получающих наряду с ингибиторами обратного захвата серотонина экстракт St John's Wort. Следует особо подчеркнуть, что не существует достаточного контроля за качеством этих продуктов; не всегда точно известно, что действительно содержится в том или ином препарате из трав или в пищевых добавках. В последнее время получены данные о тяжелых побочных реакциях, включающих печеночную или почечную недостаточность и развитие рака. Некоторые из этих препаратов содержат высокие дозы тяжелых металлов, таких как мышьяк, ртуть и свинец. Такие витамины, как Е и С, а также минерал селен содержатся во многих добавках. Данные о том, что они обладают положительным влиянием у женщин в постменопаузе, крайне ограничены.
ДГЭА - стероид, который образуется в коре надпочечников. Секреция ДГЭА и его сульфата - ДГЭА-С значительно снижается с возрастом, так же как и их уровень в крови. Это позволило выдвинуть гипотезу, что старость представляет собой синдром дефицита ДГЭА и заместительная терапия этим стероидом, возможно, будет противодействовать процессу старения. В связи с этим в США этот препарат стал широко использоваться сродни пищевым добавкам с целью противостоять старению без должного медицинского контроля. В ряде исследований было выявлено его положительное влияние на скелет, когнитивную функцию, общее самочувствие и трофику влагалища. На свечи с ДГЭА возлагаются большие надежды в плане профилактики пролапса гениталий в климактерии. Однако на современном этапе краткосрочные, благоприятные эффекты ДГЭА остаются противоречивыми, а потенциальное негативное влияние при длительном применении - неизученным.

Фитогормоны - вещества растительного происхождения, оказывают терапевтический эффект благодаря изофлавиновой структуре. Они содержатся в таких растениях, как цимицифуга, мельброзия, рапонтицин.

Все шире используются альтернативные фармакологические препараты: избирательные ингибиторы серотонина или норадреналина, габапентин (аналог γ-аминомасляной кислоты, используемый для лечения различных неврологических расстройств), вералиприд (антидопаминергик) и клонидин (β-адреноблокатор). Альтернативные методы фармакотерапии, например селективные ингибиторы серотонина, снижают частоту и тяжесть приливов на 19-60%.

Одна из недавно появившихся возможностей эффективного купирования и профилактики приливов - бета-аланин. Рассматривая механизмы действия клималанина•, а точнее его действующего начала бета-аланина ($C_3H_7NO_2$), следует начать с того, что β-аланин - аминокислота, синтезируемая в организме человека. В отличие от распространенного в белках α-аланина, в β-аланине амидная группа присоединена не к атому Cα, а к атому Cβ. Подобная химическая структура β-аланина приводит к тому, что эта аминокислота не включается в состав белков. Тем не менее β-аланин весьма важен для метаболизма тканей и функционирования нервной системы.
Эта аминокислота реализует свой эффект посредством двух механизмов действия. Быстрый механизм обусловлен блокадой H_3-рецепторов гистамина (напрямую стабилизирует мембраны тучных клеток) и, что важнее, активацией глициновых рецепторов в терморегуляторном ядре гипоталамуса. Обладая более продолжительным воздействием на глициновые рецепторы, чем сам глицин, β-аланин обладает и дополнительными функциями - способствует улучшению когнитивных функций (улучшение памяти и концентрации внимания) после 3-месячного курса терапии. Медленный механизм связан с метаболизмом β-аланина: эта аминокислота необходима организму для синтеза карнозина и пантотеновой кислоты. Оба вещества - непосредственные участники и модуляторы энергетического обмена клетки, т.е. синтеза АТФ. Накопление карнозина и пантотеновой кислоты в клетках (в первую очередь в клетках головного мозга) стабилизирует энергетический метаболизм и снижает вероятность последующих приливов. Кстати, о важности энергетического обмена в генезе вазомоторных пароксизмов также говорит тот факт, что частота приливов заметно уменьшается после еды и увеличивается в перерывах между приемами пищи, когда уровень глюкозы в крови падает. Благодаря фармакодина-мическим свойствам бета-аланин (клималанин•) можно использовать в качестве достойной альтернативы гормональной терапии приливов.

Бета-аланин (клималанин•) является идеальными средством для длительного эффективного применения с целью профилактики и терапии ранних проявлений климактерического синдрома.

Оценка эффективности лечения

• Уменьшение выраженности клинических проявлений климактерического синдрома.

• Снижение риска развития остеопоретических переломов.

Побочные эффекты лечения

Длительная комбинированная МГТ (более 5 лет) может увеличивать риск развития рака молочной железы. При пероральном приеме эстрогенов следует использовать вагинальное или внутриматочное введение прогестагенов. При наличии факторов риска возможны тромбоэмболические осложнения, особенно в первый год лечения. В таких случаях показана терапия парентеральными препаратами: эстрогены в виде пластыря или геля и прогестагены с вагинальным и внутриматочным путем введения.

Информация для пациентки

Пациентке должна быть представлена полная информация о преимуществах и возможных факторах риска МГТ, информация об альтернативных методах купирования ранних и лечения поздних осложнений, возникающих на фоне дефицита эстрогенов.

https://t.me/medicina_free

Женщины должны понимать, что климакс - начало нового этапа жизни, который можно так же интересно и активно прожить, как и предыдущие, соблюдая принципы здорового образа жизни (диета, дозированная физическая активность, использование препаратов кальция и витамина D, а также МГТ либо альтерантив-ная или дополнительная терапия в климактерии).

ПРОГНОЗ

Суммарный положительный эффект МГТ характеризуется:

- уменьшением типичных климактерических симптомов у 90-95% женщин;
- уменьшением выраженности депрессии;
- уменьшением выраженности симптомов урогенитальных расстройств у 85% женщин;
- улучшением состояния волос, кожи и мышечного тонуса;
- снижением риска переломов шейки бедра и позвоночника на 30%;
- снижением частоты рака толстой кишки на 37%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия бета-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция // Гинекология. - 2010. - №2. - С. 29-36.

2. Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник. - Ярославль: Литтерра, 2006. - 848 с.

3. Henderson V.W. 4th European congress on menopause / Eds M. Birkhauser, H. Rosembaum. - Vienna: ESKA, 1999. - P. 47-54.

4. Practical recommendations for hormone replacement therapy in periand postmenopause. Recommendations from an Expert Workshop 16-17 Feb. 2004 // Climacteric. - 2004. -

Vol. 7. - P. 210-216.

5. Sturdee D.W., Pines A.; International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // Climacteric. - 2011. - Vol. 14. - P. 302-320.

6. The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society // Menopause. - 2012. - Vol. 19. -

P. 257-271.

7. The prescriber?s guide to Hormone Replacement Therapy / Ed. M. Whitehead. - N.Y.: The Parthenon Publishing Group, 1998. - 208 p.

8. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms - recommendations for clinical evaluation. Available at: http://www.fda.gov/downloads/ Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM135338.pdf. Accessed May 8, 2013.

9. Writing Group for the Women?s Health Initiative Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women?s Health Initiative Randomized Controlled Trial // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 321-333.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Гринева Е.Н.

ВВЕДЕНИЕ

СПКЯ - одна из самых распространенных эндокринопатий женщин репродуктивного возраста, частая причина ановуляторных расстройств и вызванной ими нарушенной фертильности.

Классическое описание синдрома, сделанное в 1935 г. гинекологами из Чикаго Штейном и Левенталем, включало аменорею, увеличение яичников, гирсутизм и/или ожирение. Долгие годы заболевание воспринималось как гинекологическая и косметическая проблема. Между тем в последние десятилетия появились данные о более высокой встречаемости у таких женщин нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых болезней, что сделало их предметом внимания эндокринологов и кардиологов, а проблему СПКЯ - проблемой общественного здоровья.

ДИАГНОЗ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Точное определение СПКЯ, как и его диагностика, до сих пор являются предметом активной дискуссии. Разработанные в 1990 г. Национальным институтом здоровья США диагностические критерии СПКЯ включали:

- олигоменорею;
- клинические и биохимические признаки гиперандрогенемии;
- отсутствие заболеваний, напоминающих СПКЯ, таких как позднее начало дефицита 21-гидроксилазы (врожденной гиперплазии надпочечников), андрогенпродуцирующих опухолей яичников и надпочечников, синдрома Кушинга, гиперпролактинемии.

В 2003 г. в Роттердаме критерии диагностики СПКЯ были пересмотрены. Пересмотр был вызван необходимостью включения в синдром женщин с типичными изменениями в яичниках, выявленными при УЗИ, но с регулярным менструальным циклом. Изменения в яичниках (хотя бы в одном) называли типичными для СПКЯ, если находили один из двух ультразвуковых признаков: 12 или более фолликулов диаметром от 2 до 9 мм или увеличенные в объеме яичники (более 10 см^3). Согласно Роттердамским критериям, для диагностики СПКЯ требовалось выявление, по крайней мере, 2 из 3 следующих признаков:

- олигоили ановуляции;
- клинических и/или биохимических признаков гиперандрогенемии;
- типичных изменений в яичниках при УЗИ.

https://t.me/medicina_free

В 2006 г. Американская ассоциация по изучению избытка андрогенов предложила сузить Роттердамские критерии до следующих:

• гиперандрогенизм (гирсутизм и/или гиперандрогенемия);

• дисфункция яичников (олигоили ановуляция и/или типичные ультразвуковые изменения в яичниках).

В последних критериях подчеркивалось диагностическое значение избытка андрогенов и, как в предыдущих двух, требовалось исключение других известных причин симптомокомплекса, напоминающего СПКЯ (табл. 17.8).

Таблица 17.8. Критерии диагностики синдрома поликистозных яичников, предложенные на конференции Национального института здоровья (1990), Роттердамские (2003) и ассоциации по изучению избытка андрогенов (2006)

Национальный институт здоровья (NIH, 1990)	Роттердам, 2003	Ассоциация по изучению избытка андрогенов (AES, 2006)
Хроническая ановуляция	Олиго-и/или ановуляция	Дисфункция яичников (олиго-ановуляция и/или поликистозные яичники)
Клинические и/или биохимические признаки гиперан-дрогенизма	Клинические и/или биохимические признаки гиперандро-генизма Поликистозные яичники	Гиперандрогенизм: гирсутизм и/или гиперандрогенемия

Цит. по O`Braien, Emans (2008).

Таким образом, СПКЯ определяют как патологию яичников с развитием разной степени выраженности гиперандогенемии, олигоановуляции и типичными в них изменениями. В настоящее время в качестве основных диагностических критериев СПКЯ рекомендуют использовать более широкие Роттердамские и выделять четыре клинических фенотипа:

• гиперандрогенемия и ановуляция;

• гиперандрогенемия, типичные ультразвуковые изменения в яичниках, но с овуляторным циклом;

• ановуляция и поликистозные яичники без гиперандрогенемии;

• гиперандрогенемия, ановуляция и поликистозные яичники.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Распространенность СПКЯ в значительной степени зависит от используемых диагностических критериев. Так, при использовании критериев, предложенных Национальным институтом здоровья США, СПКЯ обнаруживают у 6-10% женщин, применение Роттердамских критериев увеличивает его распространенность до 15-20%. Типичные ультразвуковые изменения в яичниках обнаруживают у 25-30% женщин репродуктивного возраста.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Наиболее известны три теории патогенеза СПКЯ. Одна из них рассматривает дисфункцию гипоталамо-гипофизарной системы как основную причину синдрома, другая главным дефектом считает яичниковую (и надпочечниковую) гипе-рандрогенемию. И, наконец, третья теория предлагает инсулинорезистентность и гиперинсулинемию в качестве основного патогенетического звена СПКЯ.

Нарушение секреции гонадотропинов

Нарушение секреции гонадотропинов, с относительным увеличением ЛГ и снижением ФСГ, было одним из первых биохимических нарушений, обнаруженных у женщин с СПКЯ. Согласно этой теории, повышенная секреция ЛГ вызывала увеличение продукции андрогенов текой яичников. В то же время контролируемая ФСГ ароматазная активность гранулезы яичников снижалась и не обеспечивала
адекватную конверсию андрогенов в эстрогены. Избыток андрогенов и недостаток эстрогенов приводил к остановке развития фолликула на преантральной стадии, а яичник содержал большое количество преантральных фолликулов и стромы. В результате развивалась гиперандрогенемия, ановуляция и типичные морфологические изменения в яичниках. В качестве доказательства «гонадотро-пиновой» теории патогенеза СПКЯ, а также диагностического теста одновременно обычно приводят данные о неадекватно высоком приросте ЛГ и недостаточном увеличении ФСГ в ответ на введение гонадотропин-рилизинг-гормонов. Однако использование этого теста в клинической практике ограничено из-за трудностей в трактовке его результатов.

Первично яичниковая и надпочечниковая гиперандрогенемия

В основе этой теории лежит представление о том, что в яичниках (и надпочечниках) имеется дефект (или дефекты), который сопровождается увеличением синтеза андрогенов. Интраовариальная гиперандрогенемия вызывает типичные морфологические изменения в яичниках. Первичный дефект в овариальном сте-роидогенезе может приводить к нарушению продукции гонадотропинов и таким проявлениям гиперандрогенемии, как гирсутизм, акне и алопеция. Подтверждают эту теорию данные о семейном характере СПКЯ (высокая встречаемость гипер-андрогенемии и гирсутизма у родственников 1 линии родства). 20-30% женщин с СПКЯ имеют и надпочечниковую гиперандрогенемию в виде повышения ДГЭА, подтверждающую, что дефект носит первичный характер и нарушает стероидоге-нез как в яичниках, так и в надпочечниках. Однако какого-либо специфического генетического дефекта, объясняющего гиперандрогенемию, пока не обнаружено. Не совсем обычным является и тот факт, что предполагаемый дефект проявляется с началом менархе и угасает с наступлением менопаузы. Кроме того, избыток андрогенов может быть снижен с помощью супрессивной терапии половыми гормонами. Высокий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников в ответ на терапию гонадотропинами скорее свидетельствует об угнетении центральных механизмов регуляции овариального стероидогенеза в сочетании с повышенной чувствительностью механизма синтеза стероидов в яичниках, чем о нарушении стероидогенеза как такового.
Согласно другим предположениям о первичной роли яичников в развитии СПКЯ, женщины с этой патологией имеют большую плотность преантральных фолликулов. Причиной этого может быть большее число клеток-предшественников (стволовы) в яичнике плода или уменьшение потери ооцитов во время периода поздней гестации, раннего детства и пубертата. В исследованиях *in vitro* получены доказательства, подтверждающие повышение выживаемости и уменьшение атре-зии фолликулов от субъектов с СПКЯ.

Первичное нарушение чувствительности к инсулину

У женщин с СПКЯ находят множество нарушений в действии инсулина. Динамические тесты, включая гиперинсулинемический эугликемический клэмп, показали, что женщины с СПКЯ более инсулинорезистентны, чем подходящие по весу женщины

t.me/medicina _free

https://t.me/medicina_free

контрольной группы. Место дефекта действия инсулина - скелетная мускулатура. Ранний онтогенез СПКЯ подобен СД 2-го типа и характеризуется повышенной продукцией инсулина β-клетками поджелудочной железы для поддержания нормального уровня глюкозы. Многие женщины с СПКЯ имеют гиперинсулинемию натощак и в ответ на еду. Однако этот компенсаторный ответ клеток поджелудочной железы часто неадекватен степени периферической инсу-линорезистентности, что приводит вначале к постпрандиальной гипергликемии, а затем и к тощаковой.

Описано несколько путей нарушения репродуктивной функции при наличии гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Во-первых, в исследованиях на специальных моделях мышей (NIRKO-*mouse*) показано, что инсулин может стимулировать проукцию гонадотропинов. Описано несколько врожденных синдромов, сочетающих, в частности, тяжелую инсулинорезистентность и повышенную продукцию андрогенов. Известно также, что инсулин при определенных условиях может стимулировать продукцию стероидных гормонов яичниками и надпочечниками. В исследованиях *in vitro* продемостирована повышенная продукция андрогенов культурой ткани, полученной из поликистоных яичников, после добавления инсулина. В клинических исследованиях показано, что назначение инсулиносенситайзеров (метформина и тиозолидиндионов) приводило не только к уменьшению инсулина и инсулинорезистентности, но и снижению уровня андро-генов у женщин с СПКЯ.
Наконец, известно, что уровень БСПС частично контролируется уровнем инсулина. Таким образом, инсулинорезистентность и один из основных симптомов СПКЯ, гиперандрогенемия, тесно связаны между собой.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Симптомы СПКЯ обычно дебютируют в период перипубертата, с началом или сразу после менархе.

Нарушения менструального цикла и бесплодие

Нарушения менструального цикла вследствие олигоили ановуляции варьируют от аменореи до дисфункциональных маточных кровотечений. Менструальный цикл, длительность которого превышает 35 дней (меньше, чем 8 менструальных циклов в год) или составляет меньше 21-го дня, практически всегда оказывается ановуляторным. Однако регулярный менструальный цикл не исключает хроническую ановуляцию, особенно у женщин с клиническими признаками избытка андрогенов. От 20 до 50% женщин с гиперандрогенемией и регулярным менструальным циклом имеют низкие значения прогестерона во 2-ю фазу, указывающие на нарушение овуляции. Таким образом, женщинам с клиническими признаками гиперандрогенемии и бесплодием следует определять сывороточную концентрацию прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла, даже в случае нормальной его длительности (25-35 дней). Часть женщин с СПКЯ могут иметь недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла. Между тем у женщин с СПКЯ возможны спонтанные овуляции, даже при наличии аменореи.

Ациклическая постоянная продукция эстрогенов и отсутствие или недостаточное влияние прогестерона на трансформацию пролиферативного эндометрия в секреторный приводят к гиперплазии последнего и увеличивают риск развития рака эндометрия.

Фертильность у женщин с СПКЯ снижена, особенно у молодых. С возрастом фертильность повышается, однако, поскольку многие женщины уже получают в течение какого-то времени лечение, трудно определить, это улучшение спонтанное или индуцированное лекарствами. Часто у женщин с СПКЯ возникают трудности в индукции овуляции. С одной стороны, часть женщин резистентна к терапии кломифеном. С другой стороны, именно у женщин с СПКЯ нередко развивается синдром гиперстимуляции яичников при использовании менопаузальных гонадо-тропинов и кломифена.
Гирсутизм и другие проявления гиперандрогенемии

60-80% женщин с СПКЯ имеют гиперандрогенемию. Клиническим проявлением гиперандогенемии является гирсутизм, его обнаруживают у 60% женщин с СПКЯ.

Выраженность гирсутизма оценивают визуально в баллах по специальной шкале Ферримана-Галвея (см. рис. 1.9). Нормой для взрослых женщин считается количество баллов меньше 8. Женщины с СПКЯ и абдоминальным ожирением, а также имеющие аменорею обнаруживают более выраженный гирсутизм. Показатели фертильности таких женщин наиболее низкие. Реже встречаются такие клинические проявления избытка андрогенов, как акне (15-20%) и андрогенная алопеция (5%). Причем в период перипубертата преобладают жалобы на акне, у молодых женщин - гипертрихоз, и, наконец, в зрелом возрасте - андрогенную алопецию.

Черный акантоз - скорее проявление тяжелой инсулинорезистентности, нежели связан с гиперандрогенемией.

Ожирение

Ожирение было включено в оригинальное описание СПКЯ Штейном и Левенталем. Распространенность ожирения у женщин с СПКЯ варьирует в зависимости от исследуемой популяции, в среднем составляя примерно 50%.

Несмотря на явную ассоциацию, причинно-следственные взаимоотношения ожирения и СПКЯ окончательно не установлены. До сих пор не ясно, является ли ожирение причиной СПКЯ, или это два отдельных патологических состояния, которые взаимно отягощают клинические проявления друг друга.

В ряде исследований показано, что женщины с ожирением или избыточным весом чаще страдают олигоили аменореей. По данным некоторых исследователей, даже небольшое снижение веса (на 5-7%) у женщин с СПКЯ приводило к восстановлению фертильности и уменьшало выраженность гирсутизма. Другие исследователи не подтвердили данные, касающиеся гирсутизма, однако было показано, что женщины с СПКЯ и ожирением по сравнению с обладающими нормальным весом женщинами имеют более высокий уровень общего, свободного тестостерона и индекс свободных андрогенов. Известно также, что увеличение количества жира само по себе может привести к нарушению метаболизма половых стероидов, повышению продукции андрогенов и супрессии синтеза БСПС.
Установлено, что женщины, страдающие СПКЯ, не только с ожирением, но и нормальным весом, чаще, чем в общей популяции, имеют центральное или андроидное распределение жира. Немногочисленные исследования не обнаружили у женщин с СПКЯ какой-либо связи между абдоминальным ожирением и степенью выраженности гирсутизма, менструальным циклом и морфологией яичников. Однако исследователями было продемонстрировано, что андроидное ожирение уменьшает сывороточную концентрацию БСПС и увеличивает уровень тестостерона. С другой стороны, существуют доказательства того, что повышенный уровень тестостерона способен модифицировать распределение жировой ткани в организме женщины, увеличивая андроидный (висцеральный) компонент. Таким образом, большинство опубликованных исследований свидетельствует, что ожирение, андроидное прежде всего, может быть как причиной, так и следствием одно из основных симптомов СПКЯ - гиперандрогенемии. Возможно, и СПКЯ, и ожирение являются следствием генетически детерминированного синдрома инсулинорезистентности.

Нарушения углеводного обмена и сахарный диабет 2-го типа

https://t.me/medicina_free

У 60-80% женщин с СПКЯ обнаруживают инсулинорезистентность, которая, особенно при наличии ожирения, приводит к развитию нарушений углеводного обмена, в том числе СД 2-го типа. Так известно, что около 30-40% женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и ожирением имеют НТГ и 10% - СД 2-го типа. Распространенность нарушений углеводного обмена ниже в популяции женщин с СПКЯ без ожирения, но выше, чем у женщин без СПКЯ. К факторам, увеличи-

вающим риск развития нарушений углеводного обмена, относят возраст, вес тела, окружность талии, семейный анамнез СД. Прогрессия НТГ в явный СД составляет примерно 3-5% в год, что указывает на необходимость повторной оценки показателей гликемии каждые 3-5 лет.

Синдром сонного апноэ

В отличие от общей популяции, у женщин с СПКЯ часто выявляют нарушения дыхания во сне. Исследователи установили ассоциации синдрома сонного апноэ как с инсулинорезистентностью, так и гиперандрогенемией. Типичными жалобами женщин с нарушениями сна являются сонливость в дневные часы, храп во сне и слабость, разбитость после пробуждения.

Жировая инфильтрация печени (неалкогольный стеатогепатит)

Считается, что жировая инфильтрация печени при СПКЯ обусловлена инсу-линорезистентностью. Данные о распространенности этого симптомокомплекса при СПКЯ противоречивы. В одном из крупных многоцентровых исследований, которое включало более 1000 женщин с СПКЯ, доля имевших жировую инфильтрацию составила 5%.

Сердечно-сосудистые болезни

Многие исследования подтверждают высокую распространенность у женщин с СПКЯ факторов риска сердечно-сосудистых болезней, однако доказательств большей частоты инфарктов или инсультов или смертности от них в этой группе на сегодняшний день недостаточно.

Когортные исследования, включая Исследование здоровья сестер *(Nurse` health study)*, показали более высокую распространенность сердечно-сосудистых болезней в группе женщин с олигоменореей. В исследовании WISE (исследование по изучению ишемического синдрома у женщин) было выявлено, что постменопаузальные женщины с нарушением менструального цикла в пременопаузе и/или гиперандро-генемией имели более тяжелый коронарный атеросклероз по данным коронаро-графии и более низкий уровень выживаемости. В отдельных исследованиях были продемонстрированы более высокая заболеваемость и смертность от сердечнососудистых болезней, более высокий риск цереброваскулярных болезней и более высокая смертность от осложнений СД. С другой стороны, результаты длительного наблюдения за женщинами с СПКЯ в анамнезе показали, что смертность от сердечно-сосудистых болезней в этой группе не отличалась от ожидаемой, несмотря на значимо большую встречаемость у них СД 2-го типа, дислипиде-мии и других факторов риска болезней сердца. Не подтвердили увеличенную частоту сердечно-сосудистых болезней у женщин с СПКЯ и результаты другого проспективного исследования. В большом наблюдательном исследовании были продемонстрированы связь между нарушением менструального цикла и повышенной смертностью в старшем возрасте и исчезновение этой связи при введении поправки на ИМТ. В то же время мета-анализ, выполненный de Groot и соавторами, показал увеличение относительного риска артериальных болезней в 2 раза, независимо от ИМТ. Очевидно, требуются дальнейшие клинические исследования для установления связи между СПКЯ и сердечно-сосудистыми болезнями.

Психологические симптомы и качество жизни женщин с синдромом поликистозных яичников

Существующие данные убедительно показывают, что наличие СПКЯ значительно снижает качество жизни женщины. Это связано не только с симптомами избытка андрогенов (гипертрихозом и акне), но и имеющимся ожирением и, конечно, нарушением менструального цикла и бесплодием. По некоторым данным, в этой группе

чаще, чем в общей популяции, встречаются различного рода депрессивные расстройства, фобии, нарушения пищевого поведения и даже суициды. Таким образом, в оценке женщин с СПКЯ, как и в их лечении, требуется участие психолога.

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Согласно существующему определению, СПКЯ должен быть заподозрен у любой женщины при наличии хотя бы 2 из 3 симптомов, а именно: хронической анову-ляции, гиперандрогенемии и УЗИ-признаков поликистозных яичников. При этом следует помнить, что СПКЯ - диагноз исключения. Поскольку диагностический поиск включает довольно большой спектр заболеваний, напоминающих СПКЯ, и является, таким образом, трудоемким и дорогостоящим, а многие диагностические тесты не обладают высокой специфичностью и чувствительностью, обычно используют только те, которые отвечают конкретной клинической ситуации. В то же время, независимо от клинической ситуации, всем женщинам с подозрением на СПКЯ рекомендуют тест на беременность, исключение дисфункции щитовидной железы (определение ТТГ), гиперпролактинемии (определение про-лактина) и ВДКН, а именно: позднего начала дефицита 21-гидроксилазы (определение 17-гидроксипрогестерона). Другие заболевания исключают при наличии клинического подозрения. Так, причиной гиперандрогенемии и/или нарушения менструального цикла могут быть использование ЛС, содержащих андрогены или андрогенсекретирующие опухоли яичников и надпочечников, акромегалия, болезнь или синдром Кушинга. Нарушение менструального цикла или аменорея характерна для женщин с первичной недостаточностью яичников или первичной гипоталамической аменорей (табл. 17.9).

Таблица 17.9. Состояния, которые следует дифференцировать с синдромом поликистозных яичников

Опухоли, секретирующие андрогены
Экзогенные андрогены
Синдром Кушинга
Неклассическая форма ВДКН
Акромегалия
Генетические дефекты в действии инсулина
Первичная гипоталамическая аменорея
Первичная недостаточность яичников
Гипер- или гипотиреоз
Гиперпролактинемия

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза обращают внимание на время начала симптомов оли-гоменореи (в типичных случаях оно совпадает с началом пубертата), возраст появления и длительность симптомов избытка андрогенов (при недавнем начале и быстром прогрессировании следует заподозрить андрогенпродуцирующую опухоль), на принимаемые ЛС, включая содержащие андрогены.

https://t.me/medicina_free

В семейном анамнезе (анамнезе жизни) следует обратить внимание на наличие у родственников, особенно 1-й линии родства, СД 2-го типа и раннего начала (до 40 лет) сердечно-сосудистых болезней. Характерным является наличие СПКЯ у матери и/или сестер. Оценка образа жизни (характер питания, физические нагрузки, курение) является важным для выработки дальнейшего плана лечения.

Физикальное обследование включает измерение веса тела, окружности талии. Также оценивают наличие и степень тяжести акне, алопеции, клиторомегалии,

признаков черного акантоза, проводят исследование малого таза. Количество и распределение волос описывается и оценивается в баллах по шкале Ферримана- Голлвея (см. рис. 1.9).

Лабораторная оценка

Помимо определения уровня гормонов для исключения заболеваний, напоминающих СПКЯ, лабораторная оценка женщин с подозрением на СПКЯ включает определение прогестерона - у женщин с нормальным по длительности менструальным циклом и андрогенов - у всех женщин. Низкий уровень прогестерона в середине предполагаемой лютеиновой фазы в случае, когда длительность менструального цикла составляет от 25 до 35 дней, позволяет обнаружить клинически неявное нарушение овуляции. Для выявления гиперандрогенемии используют оценку концентрации общего тестостерона и уровня БСПС. Рассчитанный на основе этих двух показателей индекс свободных андрогенов считают наиболее чувствительным показателем гиперандрогенемии. В рутинной практике женщинам с СПКЯ не рекомендуют определение андростендиона, ДГЭА и определение свободного тестостерона (см. «Оценка степени гирсутизма»).
Современные клинические рекомендации не поддерживают однократное определение ЛГ или подсчет соотношения ЛГ/ФСГ для диагностики СПКЯ. Концентрация ЛГ отличается значительной вариабельностью, и однократное определение его концентрации не обладает какой-либо диагностической ценностью, кроме того, на его концентрацию влияет наличие ожирения. Сывороточная концентрация ЛГ может быть определена в отдельных случаях, особенно у женщин без ожирения. Забор крови производят утром натощак, в раннюю фолликулярную фазу, или в любое время при наличии аменореи. Желательно повторное определение ЛГ.

Антимюллеров гормон - маркер числа антральных фолликулов - служит показателем овариального резерва. Известно, что сывороточная концентрация антимюллерова гормона хорошо коррелирует с выраженностью гиперандрогене-мии и олигоановуляции у женщин с СПКЯ. Однако противоречивость результатов различных исследований делает преждевременной использование антимюллерова гормона в качестве предиктора дисфункции яичников у женщин с СПКЯ.

Оценка метаболических параметров включает исключение СД, нарушенной гликемии натощак или НТГ, определение липидного спектра. Рутинная оценка инсулина сыворотки не рекомендуется.

Ультразвуковое исследование малого таза

Трансвагинальное УЗИ яичников позволяет тщательно оценить их морфологию. Согласно Роттердамским критериям, число фолликулов (диаметром от 2 до 9 мм), подтверждающее СПКЯ, должно быть равно или превышать 12. Однако следует иметь в виду, что такое же число фолликулов находят при УЗИ яичников и у многих молодых здоровых женщин и это часто зависит от разрешающей способности аппарата (например, при использовании 3D-изображения). Согласно некоторым исследованиям, яичник женщины с СПКЯ содержит 19 и больше (26 и больше) фолликулов.
Важным суррогатным маркером поликистозных яичников служит увеличение их объема (хотя бы одного) до 10 мл и более, преимущественно за счет стромы, однако он обладает меньшей, по сравнению с числом фолликулов, чувствительностью. Таким образом, использование этого критерия рекомендуют в случае невозможности получения изображения хорошего качества, в частности невозможности выполнения трансвагинального УЗИ. Соотношение овариальной стромы к общему объему яичника, превышающее 0,32, не только с высокой точностью указывает

на наличие СПКЯ, но и ассоциируется с гиперандрогенемией, однако точный подсчет количества стромы представляет трудности в рутинной клинической практике. Несмотря на некоторые недостатки, УЗИ-критерии СПКЯ, предложенные Роттердамским консенсусом, рекомендованы к использованию.

ЛЕЧЕНИЕ

Выбор лечения женщины с СПКЯ зависит от представленных симптомов и включает лечение ожирения и коррекцию имеющихся факторов риска сердечнососудистых болезней, нормализацию менструального цикла и восстановление фертильности, а также меры, направленные на уменьшение проявлений избытка андрогенов.

Изменение образа жизни, низкокалорийная диета и физические нагрузки являются основными в лечении женщин с СПКЯ и ожирением, особенно абдоминальным, и позволяют не только снизить вес, но восстановить фертильность и уменьшить выраженность гиперандрогенемии и гирсутизма, по крайней мере, у части женщин. Известно, что снижение веса всего лишь на 7% может приводить к восстановлению овуляции. В одном из исследований было показано, что физические нагрузки и соблюдение низкокалорийной диеты (1200-1400 ккал/сут) в течение 6 мес сопровождались полным исчезновением симптомов СПКЯ у 1/3 женщин.

Применение ЛС ограничено как для лечения ожирения только, так и для лечения ожирения у женщин с СПКЯ (см. «Ожирение»). Бариатрическая хирургия все чаще используется в лечении ожирения, а при мор-бидном ожирении является лечением первой линии. При использовании различных хирургических вмешательств, направленных на снижение веса у женщин с СПКЯ и ожирением, наблюдают не только значительное уменьшение метаболических нарушений, но и восстановление овуляции. Однако следует помнить, что эта опция пока применима только при морбидном ожирении.

Метформин и другие инсулиносенситайзеры

Поскольку инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия являются важными чертами СПКЯ, в качестве лечебного средства был предложен метформин - препарат из группы бигуанидов, повышающий чувствительность тканей к инсулину. Оказалось, что, помимо традиционных эффектов, метформин оказывает прямое действие на продукцию яичниковых стероидов. В клинических исследованиях показано, что назначение метформина женщинам с СПКЯ и инсу-линорезистентностью приводило к уменьшению сердечно-сосудистых факторов риска (снижению веса тела и уменьшению гиперхолестеринемии), к восстановлению овуляции у части женщин и, в меньшей степени, уменьшало гиперандро-генгемию и гирсутное число. Следует помнить, однако, что условием назначения метформина как лечения первого порядка является наличие у женщины с СПКЯ НТГ или СД 2-го типа.

Тиазолидиндионы, другой класс ЛС, повышающих чувствительность к инсулину, продемонстрировали неплохой терапевтический эффект при СПКЯ. Однако в связи с риском осложнений эти препараты (пиоглитазон) могут быть назначены

https://t.me/medicina_free

только в определенной клинической ситуации, а именно, при наличии у пациентки СД 2-го типа тяжелой, обычно ассоциированной с генетическими синдромами, инсулинорезистентности, когда другие препараты либо противопоказаны, либо неэффективны. Возможный терапевтический эффект аГПП-1 находится в стадии изучения.

Комбинированные оральные контрацептивы и прогестагены

КОКи занимают ведущую позицию в лечении нарушений менструального цикла и симптомов гиперандрогенемии, прогестагены применяют для нормализации менструального цикла и предотвращения гиперплазии эндометрия. Обычно используют КОКи, содержащие от 20 до 35 мкг этинилэстрадиола, и прогестагены с анти-андрогенными свойствами. Менструальный цикл довольно быстро нормализуется при назначении КОКов, а антиандрогенный эффект их реализуется несколькими путями. Во-первых, этинилэстрадиол увеличивает в печени синтез БСПС, уменьшая, таким образом, долю св. тестостерона, во-вторых, супрессия ЛГ приводит к снижению синтеза андрогенов в яичниках. Кроме того, прогестагены с антиандрогенными свойствами (дезогестрел, норгестимат, гестоден) обладают большей способностью повышать БСПС (рис. 17.17). Антиандрогенный эффект дроспиренона реализуется в основном в результате его связывания с андрогеновыми рецепторами. Согласно результатам клинических исследований, назначение КОКа, содержащего 30 мкг эти-нилэстрадиола, и 3 мг дроспиренона приводило не только к снижению тестостерона и гирсутизма, но и уменьшению веса пациенток с СПКЯ за счет присущего дроспи-ренону антиминералокортикоидного эффекта.

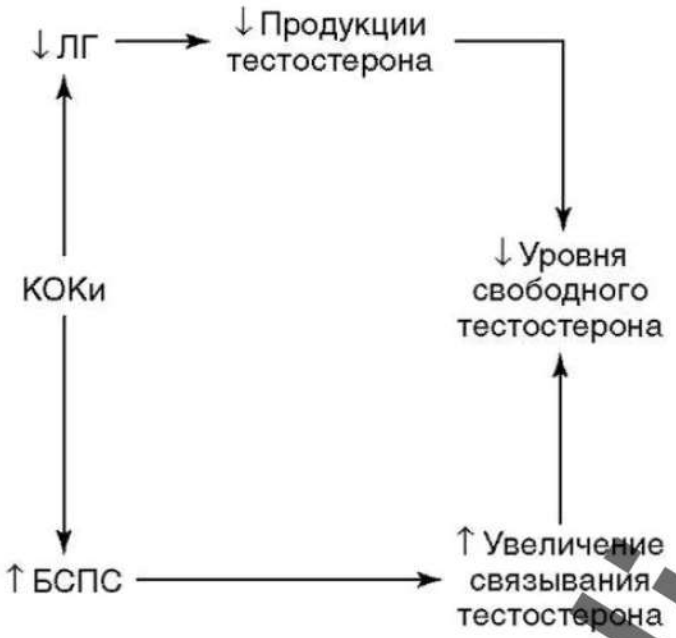


Рис. 17.17. Механизм действия комбинированных оральных контрацептивов при гиперандрогении

Назначая КОКи, следует помнить, что они могут ухудшить имеющиеся у женщины метаболические нарушения и увеличить риск венозных тромбоэмболий.

Отсутствие трансформации пролиферативного эндометрия в секреторный в условиях олиго- и ановуляции у женщин с СПКЯ может приводить к гиперплазии эндометрия, дисфункциональным маточным кровотечениям и увеличивает риск развития рака эндометрия. В этом случае альтернативой КОКам, особенно для женщин, не нуждающихся в контрацептивном эффекте, может быть циклическое назначение прогестагенов только (лучше микронизированного прогестерона). Некоторые исследования показали хороший эффект в лечении гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений при использовании содержащих прогеста-ген внутриматочных спиралей.

Индукция овуляции и восстановление фертильности при синдроме поликистозных яичников

Стандартный подход к лечению женщин с СПКЯ и бесплодием предлагает, прежде всего, изменение образа жизни (снижение веса для имеющих избыточный

вес или ожирение, прекращение курения и уменьшение потребления алкоголя) (рис. 17.18). Первым препаратом для индукции овуляции по-прежнему остается кломифена цитрат. Овуляцию удается получить у 75-80% женщин. Кломифен обычно назначают со 2-3-го дня спонтанного или индуцированного прогестагена-ми менструального цикла в течение 5 дней. Начальная доза составляет 50 мг в сутки. При отсутствии адекватного увеличения фолликулов (при УЗИ-мониторинге) доза может быть увеличена до 100 мг в сутки. 150 мг кломифена в сутки практически не используют из-за высокого риска развития синдрома гиперстимуляции яичников. При неэффективности (отсутствии беременности) кломифена рекомендуют использовать гонадотропины (низкие дозы ФСГ) или лапароскопическую диатер-мокоагуляцию яичников (и другие виды лапароскопического дриллинга).

Предложение об использовании метформина в качестве первой линии лечения бесплодия не нашло подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях. Кломифен оказался эффективнее метформина почти в 3 раза. Однако комбинация метформина с кломифеном была успешнее в достижении беременности у женщин с СПКЯ, чем монотерапия кломифеном. Доза метформина в таких случаях обычно составляла 1500-2000 мг в сутки. Метформин рекомендуют отменять сразу после наступления беременности, однако нет данных о его тератогенном эффекте (категория B).

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

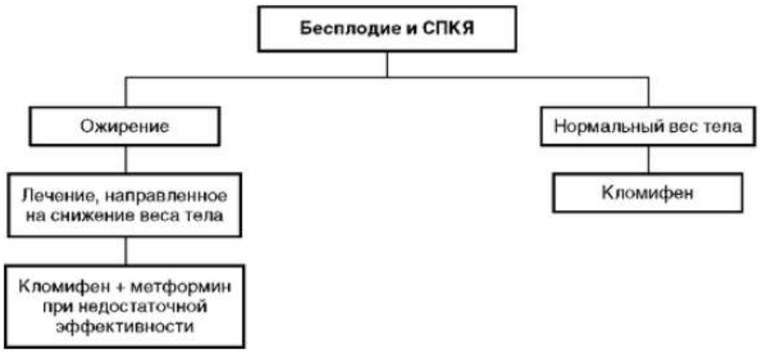


Рис. 17.18. Тактика врача в случае, если женщина с синдромом поликистозных яичников планирует беременность

Лечение метаболических нарушений и профилактика сердечно-сосудистых болезней

Несмотря на отсутствие доказательств более высокой распространенности у женщин с СПКЯ сердечно-сосудистых болезней или сердечно-сосудистой смертности, факторы риска болезней сердца в этой группе, безусловно, обнаруживают чаще.

При наличии ожирения женщине рекомендуют меры, направленные на снижение веса тела. Следует активно выявлять нарушения углеводного обмена, СД 2-го типа и НТГ, которые являются показанием к лечению метформином (рис. 17.19).

Лечение связанного с синдромом поликистозных яичников гирсутизма

См. гл. «Оценка степени гирсутизма».



Рис. 17.19. Тактика при синдроме поликистозных яичников в случае, если женщина не планирует беременность

Гиперандрогенемия является одним из критериев СПКЯ. Вызванный избытком андрогенов, гирсутизм значительно ухудшает качество жизни женщин с СПКЯ и является частой причиной обращения к врачу. Лечение гирсутизма рассмотрено в соответствующей главе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American association of clinical endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome // Endocr. Pract. - 2005. - Vol. 11, N 2. - P. 126-134.

2. Azziz R., Carolina E., Dewailly D. et al. Position Statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen Excess Society guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol. 91. - P. 4237-4245.

3. Balen A.H., Laven J.S., Tan S.L. et al. Ultrasound assessment of polycystic ovary syndrome: international consensus definitions // Hum. Reprod. Update. - 2003. - Vol. 9. -

P. 505-511.

4. Fauser B.C. J. M. Tarlatzis B. I C., Rebar R.W. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group // Hum. Reprod. - 2012. - Vol. 27, N 1. - P. 14-24.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Hum. Reprod. - 2004. - Vol. 19. - P. 41-74.

6. Zawedzki J.K., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach // Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F.P., Merriam G.R., eds. Polycystic ovary syndrome. - Boston: Blackwell Scientific, 1992. - P. 377-384.

7. Wild S.H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2000. -

Vol. 52. - P. 595-600.

8. Yildiz B.O., Knochenhauer E.S., Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic

ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 93. - P. 162-168.

9. Jayasena C. N., Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome //

Nat. Rev. Endocrinol. - 2014 Oct. - Vol. 10 (10). - P. 624-636. - doi: 10.1038/nrendo. 2014.102. Epub 2014 Jul 15.

10. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome // Eur. J. Endocrinol. - 2014 Oct. - Vol. 171 (4). - P. 489-498. - doi: 10.1530/EJE-14-0252. Epub 2014 Jul 21.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Глава 18. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Орлова Е.М.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

АПС - группа заболеваний, связанных с недостаточностью одновременно двух и более эндокринных желез вследствие их аутоиммунного поражения. Часто АПС сочетается с аутоиммунной патологией неэндокринных органов. Любое сочетание двух и более органоспецифических аутоиммунных заболеваний соответствует понятию АПС. Существует несколько классификаций АПС. Самой популярной на сегодняшний день является деление на три типа, в зависимости от набора клинических компонентов.

АПС 1-го типа (кандидо-полиэндокринный синдром; синдром Уайтекера; *autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy; Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune Candidiasis)* характеризуется клинической триадой:

• кандидоз кожи и слизистых оболочек;

• гипопаратиреоз;

• первичная НН.

Заболевание отличает клинический полиморфизм, оно может проявляться множеством различных аутоиммунных поражений как эндокринных, так и неэндокринных органов.

АПС 2-го типа. Характерно сочетание первичной ХНН с АИТ или диффузным токсическим зобом (синдром Шмидта) и/или с СД 1-го типа (синдром Карпентера).

АПС 3-го типа. К этому типу относят пациентов, у которых есть сочетание аутоиммунного поражения щитовидной железы или аутоиммунного СД с любыми другими аутоиммунными заболеваниями (очаговая алопеция, витилиго, целиакия, ревматические болезни и др.) за исключением аутоиммунной первичной НН.

КОД ПО МКБ-10

• E31.0 Аутоиммунная полигландулярная недостаточность.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

АПС 1-го типа - редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Чаще проявляется в детском возрасте. Встречается с частотой 1:25 тыс. в финской популяции; 1:43 тыс. - в словенской; 1:90 тыс. - в норвежской; 1:14 тыс. - в Южной Италии; 1:9 тыс. - среди иранских евреев. В России частота АПС 1-го типа на сегодняшний день не определена.

АПС 2-го типа - более распространенное заболевание, в среднем регистрируют 1-2 случая на 100 000 населения в год. Чаще развивается после 20 лет. Женщины страдают в 2-3 раза чаще, чем мужчины.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика АПС в настоящий момент невозможна. Ранняя диагностика АПС позволяет прогнозировать развитие отдельных характерных проявлений (НН, СД, гипопаратиреоза и др.), выявлять их на доклиническом этапе и предотвращать опасные для жизни состояния, связанные с их острой манифестацией.

СКРИНИНГ

Нет.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация АПС является клинической и основана на наличии определенных клинических компонентов (см. выше).

Отдельно рассматривается наследственное аутоиммунное заболевание с полиэндокринными проявлениями - синдром X-сцепленной полиэндокринопатии с иммунодефицитом и энтеропатией (IPEX-синдром).

ЭТИОЛОГИЯ

АПС 1-го типа - моногенное аутосомно-рецессивное заболевание вследствие мутаций гена AIRE (AutoImmune REgulator), кодирующего белок «аутоиммунный регулятор».

АПС 2-го и 3-го типов - многофакторные заболевания с наследственной предрасположенностью. Существует ассоциация между АПС 2-го типа и экспрессией некоторых генов главного комплекса гистосовместимости семейства HLA (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQB1*2101 и др.).

ПАТОГЕНЕЗ

Существует множество гипотез, объясняющих развитие аутоиммунного повреждения органа-мишени. Одна из самых популярных гипотез - отсутствие иммунологической толерантности к белкам органа-мишени специфических клонов Т-лимфоцитов $CD4^+$. Клетки таких клонов продуцируют цитокины, приводящие к аутоиммунному воспалению и разрушению органа.

Отдельно изучаются механизмы развития моногенных заболеваний. Патогенез АПС 1-го типа связан с отсутствием или повреждением белка «аутоиммунного регулятора», очевидно, играющего ключевую роль в формировании клеточного иммунитета и механизмах иммунологической толерантности. До конца патогенез АПС 1-го типа до сих пор не ясен.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Аутоиммунные полигландулярные синдромы 1-го типа

Заболевание, как правило, проявляется в первую декаду жизни. Первый признак АПС 1-го типа в большинстве случаев - хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек (чаще в возрасте до двух лет), вслед за которым развивается гипопарати-реоз (чаще до 7-9 лет) и первичная НН (чаще до 12 лет).
Классический клинический критерий диагноза АПС 1-го типа - наличие двух из трех заболеваний:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

• хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;

• гипопаратиреоз;

• хроническая первичная НН.

Если у пациента имеется родственник первого порядка с установленным диагнозом АПС 1-го типа или характерными его симптомами, достаточно одного из трех перечисленных признаков.

Дополнительные признаки. Помимо трех основных признаков, у пациентов с АПС 1-го типа возможны:

• алопеция (30-40%);

• мальабсорбция (30-50%);

• АИТ (30%);

• пернициозная (B_{12}-дефицитная) анемия (20-30%);

• СД 1-го типа (5-18%);

• первичный гипогонадизм (70% у женщин);

• аутоиммунный гепатит (15-20%);

• витилиго, седые волосы (15-25%);

• кератоконъюнктивит, сухой кератит (10-15%);

• дисплазия зубной эмали (30-70%);

• гипоплазия ногтей (20%);

• аспления (гипоспления) (10%).

Редкие клинические проявления у пациентов с АПС 1-го типа:

• васкулиты;

• гемолитическая анемия;

• ревматоидный артрит;

• тубулоинтерстициальный нефрит с развитием ХПН;

• метафизарная дисплазия.

Новые компоненты заболевания могут присоединяться на протяжении всей жизни. Периоды между возникновением новых симптомов могут составлять от нескольких месяцев до нескольких десятков лет. Нередки атипичные клинические случаи с олигосимптомным течением или с манифестацией первых симптомов в более позднем возрасте.

Аутоиммунные полигландулярные синдромы 2-го типа

Первые симптомы АПС 2-го типа обычно развиваются после 20 лет.

Основные клинические критерии: сочетание первичной ХНН, хронического АИТ и СД 1-го типа.

Крайне редко аутоиммунный процесс приводит не к недостаточности, а к повышению функции щитовидной железы, развитию диффузного токсического зоба. При АПС 2-го типа также могут быть симптомы аутоиммунного поражения неэндокринных органов - целиакия, пернициозная анемия, алопеция и др.
АПС 3-го типа отличается от АПС 2-го типа только отсутствием первичной НН.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

При опросе пациента следует уделить внимание семейному анамнезу (например, близкородственным бракам, случаям заболеваний эндокринной системы, ранней инвалидизации или смерти среди близких родственников). Аутоиммунное поражение органов обычно развивается постепенно, новые симптомы могут возникать на протяжении всей жизни, поэтому история заболевания, подробная информация о новых симптомах служат важным звеном своевременной диагностики.

Физикальное обследование

• **Физическое и половое развитие.** Измерение роста, оценка скорости роста, массы тела и оценка полового развития (особенно у детей и подростков) отража-

ют тяжесть течения АПС, а также позволяют предположить причины задержки роста и нарушения функции половых желез (наличие гипогонадизма).

• **Кандидоз и алопеция.** При осмотре необходимо обратить внимание на состояние ногтей, волос и слизистых оболочек (для выявления симптомов кандидоза кожи и слизистых оболочек и алопеции).

• **Эктодермальная дисплазия:** осмотр зубов выявляет признаки гипоплазии зубной эмали (характерные «сколы», гипоплазия зубов, разрушение зубной эмали); может отмечаться гипоплазия ногтей.

• **НН, гипотиреоз.** По характеру кожных изменений можно подозревать НН (гиперпигментация, витилиго - депигментированные пятна) и гипотиреоз (сухость кожи).

• **Гипопаратиреоз.** Положительные симптомы Хвостека и Труссо характерны для гипокальциемии и могут свидетельствовать о гипопаратиреозе. Однако эти симптомы могут также отсутствовать при выраженной гипокальциемии, поэтому основным методом диагностики гипопаратиреоза является лаборо-торное исследование уровня кальция и фосфора.

https://t.me/medicina_free

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования включают все показатели, изменения которых могут отражать клинические симптомы АПС.

• **Гипопаратиреоз.** Оценка уровня кальция и ионизированного кальция, фосфора и ПТГ в плазме крови позволяет судить о наличии гипопаратиреоза.

• **НН.** Изменения уровня ионов калия и натрия, содержания кортизола и АКТГ, ренина и АРП - основные маркеры НН. На доклиническом этапе (при уровне кортизола менее 500 нмоль/л) применяют стандартный тест с определением кортизола до и после введения синтетического аналога АКТГ - тетракозак-тида. Предпочтение отдают тетракозактиду короткого действия, но можно применять и пролонгированную форму [тетракозактид (синактен депо•)].

• **Гипотиреоз.** Повышение уровня ТТГ в сочетании с низким значением свободного T_4 свидетельствует о гипотиреозе.

• **Функции половых желез.** Оценку проводят на основании измерения уровня ЛГ, ФСГ (резко повышены при первичном гипогонадизме), тестостерона, эстрадиола.

• **Недостаточность гормона роста.** У детей с задержкой роста проводят стандартные СТГ-стимулирующие тесты для исключения СТГ-недостаточности. Также исследуют уровень ИФР-1, однако низконормальные значения не исключают СТГ-дефицит.

• **СД.** Определение уровня глюкозы в плазме крови, гликозилированного гемоглобина и стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе проводят для выявления СД.

• **Функции печени.** Определение активности γ-глутамилтранспептидазы, АЛТ, АСТ, ЩФ и протеинограмма необходимы для отражения функции печени.

• **B12-дефицитная анемия.** Клинический анализ крови проводят для обнаружения пернициозной (B_{12}-дефицитной) анемии, характерной для АПС 1-го типа. При наличии анемии исследуют уровень трансферрина, ферритина, при макроцитарной анемии - витамина B_{12}.

• **Аутоиммунная природа заболевания.** Для подтверждения аутоиммунной природы заболевания, а также для прогноза развития новых симптомов показано исследование аутоантител к органам-мишеням. В клинической практике доступны лишь некоторые из этих исследований:

◊ к микросомальной тиропероксидазе и к рецептору ТТГ в щитовидной железе;

◊ к тирозинфосфатазе островковых клеток, глутаматдекарбоксилазе, цито-плазматическим антигенам β-клеток, инсулину клеток поджелудочной железы - к 21-гидроксилазе. Недавно установлено, что антитела к интерферону-ω являются высокоспецифичными для пациентов с АПС 1-го типа и могут служить диагностическим критерием заболевания.

Методы молекулярно-генетической диагностики

Современной медицине стали доступны методы молекулярно-генетической диагностики. К заболеваниям, для которых ДНК-диагностика - относительно дешевый и высокоинформативный метод, относится АПС 1-го типа. Определение мутаций гена *AIRE* не только подтверждает уже установленный на клиническом этапе диагноз, но и позволяет поставить правильный диагноз до формирования типичной клинической картины, т.е. когда у пациента имеются лишь начальные проявления заболевания (например, только один характерный симптом). ДНК-диагностика АПС 1-го типа рекомендуется всем пациентам с хроническим канди-дозом кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреозом и надпочечниковой недостаточностью неустановленной этиологии. Для российской популяции характерна частая мутация R257X в гене *AIRE*, которая выявляется у 70% пациентов с АПС 1-го типа, поэтому рекомендуется начинать ДНК-диагностику с исследования на наличие частой мутации.

Инструментальные исследования

При обследовании пациентов с АПС применяют стандартные методы инструментального обследования:
• УЗИ брюшной полости (для выявления признаков гепатита и цирроза печени, обязательно оценить размеры селезенки), почек (часто выявляются изменения, связанные с осложнениями гипопаратиреоза и его лечением) и щитовидной железы;

• эзофагогастродуоденоскопия (для выявления гастрита, грибкового эзофаги-та, грибкового поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ);

• МРТ и КТ головного мозга (для выявления признаков гипопитуитаризма и кальцинатов - синдром Фара);

• рентгенография кистей (для оценки костного возраста у детей с задержкой роста);

• любые необходимые в конкретном случае исследования. **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Известно несколько наследственных заболеваний, которые проявляются (в том числе) полиэндокринной недостаточностью.

• Синдром IPEX *(immune dysfunction, polyendocrinopathy, and enteropathy, X-linked)* - Х-сцепленная полиэндокринопатия с иммунодефицитом и диареей, обусловленная дефектами гена FOXP3, расположенного на Х-хромосоме. IPEX-синдром развивается в результате дефекта в гене белка FOXP3, который является транскрипторным регуляторным фактором для созревания CD4+CD25+ регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg). Заболевание характерно для мальчиков, так как наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу и манифестирует в период новорожденности. Типичные проявления IPEX-синдрома:

◊ тяжелая энтеропатия с диареей и нарушением всасывания; ◊ аутоиммунный СД; ◊ гипотиреоз;

◊ гемолитическая анемия;

◊ экзема;

◊ иммунодефицит.

• Пациенты погибают в течение первого года жизни при отсутствии иммуно-супрессивной терапии.

• Синдром Кернса-Сейра - заболевание, связанное с патологией митохондри-альной ДНК. Его признаки:

◊ офтальмоплегия;

◊ пигментная дегенерация сетчатки;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ прогрессирующая слабость проксимальных мышц конечностей.

• Этот синдром может сопровождаться гипопаратиреозом, СД, гипогонадиз-мом.

• Синдром POEMS (от *polyneuropathy* - полиневропатия, *organomegaly* - орга-номегалия, *endocrinopathy* - эндокринопатия, *multiple myeloma* - множественная миелома, *skin* - поражения кожи) - заболевание со следующими симптомами:

◊ прогрессирующая полинейропатия; ◊ органомегалия;

◊ эндокринные нарушения (СД, гипогонадизм);

◊ моноклональная гаммапатия (миеломная болезнь);

◊ изменения кожи.

Синдром Вольфрама (синдром DIDMOAD, от *diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness* - несахарное мочеизнурение, СД, атрофия зрительного нерва, глухота) - редкое наследственное заболевание, для которого характерно сочетание СД и несахарного диабета, атрофии зрительных нервов, нейросенсор-ной тугоухости.

Инсулинорезистентность типа В - редкое заболевание, характерными проявлениями которого являются инсулинорезистентность вследствие присутствия антител к рецептору инсулина, *acanthosis nigricans* («черный акантоз»), а также другие аутоиммунные заболевания (например, синдром Шегрена, алопеция), витилиго, системная красная волчанка, АИТ.

◊ Данный вариант инсулинорезистентности может проявляться как СД, так и тяжелым гипогликемическим синдромом.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Все пациенты с АПС 1-го типа должны быть осмотрены (учитывая возможность поражения глаз, эктодермальной дистрофии с гипоплазией зубной эмали) офтальмологом, стоматологом и другими специалистами. Важное значение имеет консультация психолога и при необходимости психиатра, поскольку тяжелое хроническое заболевание, которое имеет прогрессирующее течение, часто сопровождается соматическими депрессиями и психосоциальной дезадаптацией, особенно у подростков и взрослых.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

АПС 1-го типа: хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек в стадии ремиссии, гипопаратиреоз в стадии медикаментозной компенсации, хроническая первичная НН в стадии медикаментозной компенсации, очаговая алопеция.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение направлено на компенсацию отдельных симптомов заболевания (посимптомное). Основные принципы лечения те же, что и для изолированных форм заболеваний. Некоторые особенности лечения обусловлены сочетанием патологии нескольких органов и систем.

• При одновременном выявлении НН и гипотиреоза необходимо в первую очередь обеспечить ЗГТ глюко- и минералокортикоидами. ЗГТ левотироксином натрия может усугубить явления некомпенсированной НН и привести к развитию острого адреналового криза.

• Для лечения гипопаратиреоза применяют препараты гидроксилированного витамина D и кальция. Дозы подбирают индивидуально, исходя из уровня кальция крови.

• Глюкокортикоиды угнетают абсорбцию кальция в кишечнике. Это необходимо учитывать у пациентов с АПС 1-го типа (при сочетании гипопаратиреоза и НН). Если у пациента с гипопаратиреозом формируется НН (снижен уровень глюкокортикоидов), то уровень кальция крови может быть повышен.

• В тяжелых случаях синдрома мальабсорбции может возникнуть необходимость применения высоких доз препаратов на фоне диеты с ограничением жиров и ферментотерапии. В редких случаях приходится прибегать к парентеральному введению препаратов. Описаны случаи успешного применения иммуносупрессивной терапии для компенсации симптомов мальабсорбции.

• Для лечения кандидоза кожи и слизистых оболочек назначают флуконазол (системная терапия) и местную терапию противогрибковыми препаратами. Нежелательно применять кетоконазол, поскольку он угнетает синтез стероидных гомонов в надпочечниках и половых железах и может спровоцировать острый адреналовый криз.

Показания к консультации других специалистов

При наличии у пациента патологии неэндокринных органов лечение надо проводить совместно с врачами-специалистами - дерматологами, гепатологами, гастроэнтерологами, офтальмологами, гематологами, психиатрами и т.д.

Примерные сроки нетрудоспособности

Трудоспособность пациента с АПС определяется выраженностью проявлений и наличием отдельных компонентов синдрома, длительностью заболевания, тяжестью течения и степенью компенсации нарушений.

Дальнейшее ведение

Пациенты должны находиться под наблюдением врача-эндокринолога и проходить регулярные обследования (1 раз в 6 мес) для обнаружения вновь проявившихся нарушений, для их своевременной компенсации и для предотвращения развития опасных для жизни состояний, связанных с острой манифестацией НН, гипопаратиреоза, СД.

Информация для пациента

Пациент и его семья должны быть осведомлены о возможных новых симптомах заболевания и правилах поведения в острых ситуациях. При АПС 1-го типа особое значение имеет генетическое консультирование семьи пациента - информация о риске рождения больного ребенка, обследование родственников первого порядка (братьев, сестер).

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от проявлений АПС в каждом конкретном случае. Успешное лечение отдельных компонентов синдрома, более ранняя диагностика заболевания и своевременное выявление и лечение вновь развивающихся симптомов во многом определяют относительно благоприятный прогноз течения заболевания. В благоприятных случаях при АПС 1-го и 2-го типов продолжительность

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

жизни пациента достигает 60 лет и более. Большинство пациентов с АПС 2-го типа и около 30% женщин с АПС 1-го типа сохраняют способность к деторождению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Справочник детского эндокринолога / Дедов И.И., Петеркова В.А., Ширяева Т.Ю., Безлепкина О.Б., Карева М.А., Кураева, Нагаева Е.В., Орлова Е.М., Стребкова Н.А. - М.: Литтерра, 2011. - 528 с.
2. Детская эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. - М.: УП, 2006.

3. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations / Orlova E.M., Bukina A.M., Kuznetsova E.S., Kareva M.A., Zakharova E.U., Peterkova V.A., Dedov I.I. // Horm. Res. Paediatr. - 2010. - Vol. 73

(6). - P. 449-457.

4. Diagnosis and management of polyendocrinopathy syndromes / Owen C.J., Cheetham T.D. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. - 2009 Jun. - Vol. 38 (2). -

P. 419-423.

5. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrometype / I. Husebye E.S., Perheentupa J., Rautemaa R., Kämpe O. // J. Intern. Med. -

2009 May. - Vol. 265 (5). - P. 514-529.

6. Betterle C., Greggio N.A., Volpato M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 //

J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1998. - Vol. 83, N 4. - P. 1049-1055.

7. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes // N. Engl.

J. Med. - 2004. - Vol. 350. - P. 2068-2079.

8. Perheentupa J. APS-I/APECED: the clinical disease and therapy // Endocrinol. Metab.

Clin. North Am. - 2002. - Vol. 31. - P. 295-320.

9. Wolff A.S. B., Erichsen M. M., Meager A. et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 92. - P. 595-603.

Глава 19. Синдромы множественных эндокринных неоплазий

Иловайская И.А.

МЭН - симптомокомплекс, обусловленный наличием опухолей или гиперплазий в двух эндокринных органах и более.

В зависимости от генетической основы заболевания и сочетания поражений внутренних органов различают несколько вариантов синдромов МЭН (табл. 19.1).

Таблица 19.1. Виды синдромов множественных эндокринных неоплазий

Название синдрома	Основные виды опухолей	Ген, ответственный за формирование синдрома
Синдром МЭН 1-го типа	Паратирома НЭО поджелудочной железы Опухоль аденогипофиза	11q13 *MEN1*
Синдром МЭН типа 2А	МРЩЖ Феохромоцитома Паратирома	10cen-10q11.2 *RET*
Синдром МЭН типа 2В (или 3-го типа)	МРЩЖ Феохромоцитома Другие ассоциированные аномалии	
Синдром МЭН 4-го типа	Паратирома Опухоль аденогипофиза Опухоли репродуктивных органов Опухоли почек и надпочечников (?)	12p13 *CDKN1B*

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-ГО ТИПА

Иловайская И.А.

СИНОНИМЫ

Синдром Вермера.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром МЭН, при котором наиболее часто поражаются ОЩЖ, островки Лангерганса поджелудочной железы и клетки аденогипофиза.

О наследственном синдроме МЭН-1 можно говорить тогда, когда у пациента с синдромом МЭН-1 есть хотя бы один родственник первой линии с одной из опухолей, характерной для синдрома МЭН-1.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Синдром встречается с частотой 1 случай на 1 млн населения. Больные с синдромом МЭН-1 составляют 2-4% всех пациентов с ПГПТ и 20-40% пациентов

с НЭО.

СКРИНИНГ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Скрининг мутаций в гене, ответственном за синдром МЭН-1, проводят у пациентов с:

- двумя опухолями и более, характерными для синдрома МЭН-1 (при манифестации множественного поражения эндокринных желез в возрасте до 30 лет мутации гена *MEN1* выявляются в 100% случаев) (1В)[1];
- множественными опухолями ОЩЖ (2С);
- манифестацией ПГПТ в возрасте до 40 лет;
- истинным рецидивом ПГПТ после радикального оперативного лечения (2С);
- гастриномой или множественными панкреатическими опухолями (в любом возрасте);
- семейным изолированным гиперпаратиреозом.

Кроме того, генетическое обследование нужно проводить у родственников первой линии пациента с верифицированной генетической мутацией *MEN1* (2С).

Перед генетическим обследованием всем пациентам необходимо пройти генетическое консультирование (1А).

Дальнейшее лабораторное и инструментальное обследование у родственников первой линии необходимо проводить после выявления генетических аномалий во избежание необоснованных процедур (1В).

Программа обследования составляется индивидуально с учетом имеющихся условий и пожеланий пациента (2С) (см. подраздел «Дальнейшее ведение» в данной главе).

ЭТИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Основная причина возникновения синдрома МЭН заключается в генетических герминальных мутациях гена MEN1, отвечающего за подавление роста опухолевых клеток и локализующегося на хромосоме 11 (11q13).

В большинстве случаев возникают герминальные мутации (95%), однако спорадически обнаруживают и соматические мутации. Соматические мутации в 21% случаев становятся причиной образования паратиром, в 33% - гастрином, в 17% - инсулином, в 36% - бронхогенных карциноидных опухолей, в 50-70% спорадических случаев - карциноидных опухолей тимуса и двенадцатиперстной кишки. Отсутствие определяемой мутации в гене MEN1 свидетельствует либо

о несовершенстве используемых технологий, либо об инактивации гена немути-рующими механизмами, например метилированием определенного региона гена MEN1 (такой механизм гиперметилирования промотора гена VHL лежит в основе развития синдрома фон Хиппеля-Линдау), либо о другой генетической основе заболевания (см. синдром МЭН-4).

Вследствие возникновения наследственных мутаций опухоли появляются в ранние годы жизни и поражают несколько органов, образуются множественные опухолевые очаги в одном органе. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу.

[1] Уровень доказательности.

Несмотря на то, что выявлены различные варианты генетических мутаций MEN1, корреляция «генотип-фенотип» нечеткая.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Опухоли, наиболее часто встречающиеся при синдроме МЭН-1, представлены в табл. 19.2.

Таблица 19.2. Новообразования, характерные для синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа [Thakker et al., 2012]

Вид опухоли	Частота выявляемости, %
Гиперплазия или опухоли ОЩЖ (90%)	
Панкреатические эндокринные опухоли (30-70%)	
Гастринома	40
Инсулинома	10
Нефункционирующие опухоли (случайные находки) и опухоли из рр-клеток	20-55
Глюкагонома, опухоль из клеток, вырабатывающих вазоинтестинальный пептид, соматостатинома	<2
Опухоли гипофиза (30-40%)	
Пролактинома	20
Соматотропинома	10
Гормонально-неактивная опухоль	<5
Кортикотропинома	<5
Тиреотропинома	Редко
Карциноидные опухоли (10-20%)	
Опухоли тимуса	2
Бронхиальный карциноид	2
Опухоли ЖКТ	10
Другие опухоли	
Опухоль коры надпочечника	40
Липомы	30
Ангиофибромы	85
Коллагеномы	70
Феохромоцитома	<1
Менингиома	8

Мультицентрический рост генетически детерминированных опухолей обусловливает более высокую частоту рецидивов.

Гиперпаратиреоз - одно из наиболее распространенных и ранних проявлений синдрома МЭН-1, развивающееся обычно в возрасте 20-25 лет (гораздо раньше, чем при спорадических формах). Характерно поражение трех или всех четырех желез. Кроме того, для гиперпаратиреоза, развившегося в рамках синдрома МЭН, характерно более мягкое течение, менее значительное увеличение содержания кальция по сравнению со спорадическими случаями (табл. 19.3).

https://t.me/medicina_free

НЭО поджелудочной железы при синдроме МЭН-1 встречаются в 30-75% клинически явных случаев (в 80-90% случаев - по данным аутопсийных исследований). Манифестные симптомы гормональной гиперсекреции обычно появляются в возрасте 40 лет и старше, хотя при помощи биохимических исследований и визуализирующих методик можно обнаружить бессимптомные опухоли уже в третьей декаде жизни. Для НЭО при МЭН-1 характерен мультицентрический рост, они

Таблица 19.3. Особенности течения гиперпаратиреоза при синдроме множественных эндокринных неоплазий по сравнению со спорадическими формами

Признак	**МЭН**	**ПГПТ**
Чувствительность секреции ПТГ к содержанию Ca^{2+} в крови	Более высокая	Более низкая
Ремиссия заболевания	У 75% пациентов	У >85% пациентов
Рецидив	В течение 10 лет	Редко
Морфогистологические особенности опухоли	Мультицентрический рост	Моноклональная одиночная опухоль

могут быть представлены как микроаденомами, макроаденомами, так и инвазив-ными и метастазирующими карциномами. Основные места локализации - поджелудочная железа и подслизистая оболочка двенадцатиперстной кишки. Чаще всего встречаются множественные гастриномы маленьких размеров (<0,5 см в диаметре) в двенадцатиперстной кишке. В возрасте до 30 лет злокачественное поражение поджелудочной железы встречается редко, однако оккультные очаги встречаются примерно у половины пациентов в возрасте после 40 лет. Специфических маркеров злокачественности НЭО не описано.

Опухоли гипофиза - первое клиническое проявление синдрома МЭН-1 в 25% спорадических случаев и в <10% наследственных случаев. Опухоли гипофиза встречаются в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин. Примерно в 75-85% случаев опухоли достигают размера 10 мм и более (макроаденомы). При синдроме МЭН-1 чаще встречаются пролактиномы (примерно половина всех выявленных опухолей), хотя описаны все виды опухолей гипофиза, кроме истинной гонадотропино-мы. После комбинированного лечения гормонально активной опухоли гипофиза ремиссия наступает только у 42% пациентов.

Более редкие проявления синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа

Почти все карциноидные опухоли, встречающиеся в составе синдрома МЭН-1, происходят из верхнего отдела кишечной эмбриональной трубки *(foregut)*. У мужчин встречаются преимущественно карциноидные опухоли тимуса, рост которых до последней стадии может клинически не проявляться. Опухоли тимуса при синдроме МЭН-1 растут агрессивнее, по сравнению со спорадическими случаями. У женщин чаще всего возникает бронхиальный карциноид. Для ранней диагностики карциноида бронхов и тимуса необходимо проведение КТ или МРТ органов грудной клетки и средостения.

При гастроскопии можно случайно обнаружить множественные карциноидные опухоли размерами менее 1,5 см в диаметре, происходящие из энтерохромаффи-ноподобных клеток 2-го типа.

Кора надпочечников при синдроме МЭН-1 поражается достаточно часто (20- 40% случаев). Описаны опухоли коры надпочечников, диффузная и узелковая гиперплазия и даже карциномы. В большинстве случаев поражение двустороннее, не влияющее на гормональную активность.

Липомы (кожные и висцеральные) возникают у трети пациентов с синдромом МЭН-1. Обычно они инкапсулированные и мультицентрические, после их удаления рецидивы, как правило, не возникают. Для синдрома МЭН-1 характерны множественные лицевые ангиофибромы (у 40-80% пациентов), в половине случаев возникает 5 и более ангиофибром. Часто появляются коллагеномы. Опухоли кожных покровов могут быть предикторами развития синдрома МЭН-1 до формирования развернутой клинической картины заболевания.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика проводится индивидуально на основе одного из трех критериев:

• наличие у пациента ≥2 опухолей, ассоциированных с синдромом МЭН-1;

• наличие у пациента родственника с верифицированным синдромом МЭН-1 и 1 опухоли, ассоциированной с синдромом МЭН-1;
• генетически подтвержденные мутации гена *MEN1* у пациента без клинических проявлений.

План обследования включает оценку жалоб и клинических проявлений, которые имеются у пациента, а также активный скрининг других опухолей, характерных для синдрома МЭН-1.

Анамнез и физикальное обследование

Жалобы, анамнез заболевания и данные физикального обследования, как правило, ничем не отличаются от таковых при спорадических формах (см. «Опухоли гипофиза», «Гиперпаратиреоз», «Нейроэндокринные опухоли»). Необходимо уточнить, есть ли у пациента родственники с каким-либо из этих эндокринных заболеваний.

Лабораторные исследования

• Гиперпаратиреоз.

◊ Концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови (1А). ◊ Содержание ПТГ в крови (1А).

• НЭО.

◊ Концентрация гастрина (2В).

◊ Концентрация инсулина в крови, гликемия натощак (2В).

◊ Содержание хромогранина А и панкреатического полипептида в крови (2В).

• Опухоли гипофиза.

◊ Содержание пролактина и ИФР-1 (2В).

◊ При наличии опухоли гипофиза по данным МРТ - обследование как при инциденталоме (см. соответствующий раздел).

• НЭО тимуса, бронхолегочного тракта и ЖКТ.

◊ Исследование уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты в суточной моче

(2В).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

◊ Определение уровня хромогранина А в крови (2В).

Инструментальные исследования

Для оценки состояния ОЩЖ (2С):

- УЗИ ОЩЖ;
- сканирование ОЩЖ с изотопом технеция (Тс). Для исключения НЭО (2С):
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- эндоУЗИ поджелудочной железы;
- МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства. Для диагностики карциноидных опухолей (2C-D):
- МСКТ органов средостения;
- сканирование всего тела с In-DTPA-октреотидом. Для исключения опухоли аденогипофиза (2С):
- МРТ головного мозга.

Генетическая диагностика

Исследование гена *MEN1* проводят у лиц с двумя опухолями и более, характерными для синдрома МЭН-1 и в других группах риска (см. скрининг); при выявле-

нии мутации рекомендовано проведение генетического консультирования и тестирование родственников первой линии.

Если при наличии нескольких опухолей эндокринной системы мутации *MEN1* не выявляются, проводят исследование других генов, ответственных за формирование тех или иных соответствующих опухолей (например, *AIP, CDC73, CASR, CDNK1B).*

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

В зависимости от вида опухоли.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Синдром МЭН-1. Опухоль гипофиза с эндосупрапараселлярным распространением, смешанной гормональной секрецией (пролактин-СТГ-продуцирующая), продолженный рост опухоли гипофиза после трансназальной аденомэктомии в 1999 г. Множественные опухоли поджелудочной железы (инсулиномы), состояние после резекции хвоста и тела поджелудочной железы в 2005 г. Опухоль правой нижней ОЩЖ. ПГПТ «мягкого» течения.

Синдром МЭН-1. Опухоли правой и левой нижних ОЩЖ. ПГПТ. Эндоселлярная опухоль гипофиза, гормонально-неактивная. Опухоли поджелудочной железы (функционально-неактивные) с локализацией в теле и хвосте поджелудочной железы.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- Ликвидация опухолевых очагов.
- Коррекция гормональных нарушений.

Показания к госпитализации

- Выполнение диагностических мероприятий у пациента в тяжелом состоянии.
- Оперативное лечение.

Немедикаментозное лечение

Не проводят.

Медикаментозное лечение

В зависимости от вида опухоли проводят адекватное лечение, которое принципиально не отличается от такового при спорадических случаях (см. «Опухоли гипофиза», «Гиперпаратиреоз», «Нейроэндокринные опухоли»). Медикаментозное лечение позволяет успешно контролировать гиперсекрецию некоторых гормонов (например, агонисты дофамина при пролактиномах, аналоги соматостатина при НЭО поджелудочной железы).

Хирургическое лечение

Для большинства клинических проявлений синдрома МЭН-1 ведущий метод лечения - хирургический (субтотальная паратиреоидэктомия при гиперпарати-реозе, резекция поджелудочной железы при инсулиноме и др.).

При гиперпаратиреозе в составе синдрома МЭН-1 предпочтительный объем оперативного вмешательства - предельно субтотальная паратиреоидэктомия (удаление не менее 3,5 ОЩЖ) или тотальная паратиреоидэктомия (1В). Удаленную ткань ОЩЖ можно сохранить для возможной последующей подсадки при развитии тяжелого гипопаратиреоза. Остается нерешенным вопрос, должны ли отли-

чаться показания к оперативному лечению гиперпаратиреоза при спорадических случаях и случаях, ассоциированных с синдромом МЭН-1.

Согласно международному консенсусу о диагностике и лечении синдрома МЭН-1, одновременно (симультанно) с паратиреоидэктомией выполняют тиму-сэктомию (2С).

Хирургическое лечение гастрином при синдроме МЭН-1 обычно проводят при наличии опухоли без метастазов с локализацией в поджелудочной железе, операция должна выполняться квалифицированным эндокринным хирургом (2С). В специализированных центрах возможно проведение удаления опухоли с лимфо-дессекцией, дуоденэктомией или (реже) дуоденопанкреатэктомией, так как такой подход может улучшить прогноз (2С).

https://t.me/medicina_free

Хирургическое лечение показано и обычно эффективно при инсулиномах и других панкреатических НЭО (кроме гастрином). Четких маркеров злокачественности и (или) степени риска развития рецидива после проведенного оперативного вмешательства не существует.

Тактика и методы лечения опухолей гипофиза, ассоциированных с синдромом МЭН-1, аналогичны таковым при спорадических случаях.

Показания к консультации других специалистов

В зависимости от вида опухоли (см. «Опухоли гипофиза», «Гиперпаратиреоз», «НЭО» и т.д.).

Примерные сроки нетрудоспособности

В зависимости от вида опухоли (см. «Опухоли гипофиза», «Гиперпаратиреоз», «Нейроэндокринные опухоли» и др.).

Дальнейшее ведение

У лиц с диагностированными опухолями эндокринной системы - в зависимости от вида опухоли (см. «Опухоли гипофиза», «Гиперпаратиреоз», «Нейроэндокринные опухоли» и др.).

У лиц с подтвержденными генетическими мутациями гена *MEN1* на доклиническом этапе ежегодно определяют биохимические и гормональные показатели крови.

• *Для исключения гиперпаратиреоза ежегодно:*

◊ ионизированный кальций (с 8-летнего возраста); ◊ ПТГ (с 8-летнего возраста).

• *Для исключения НЭО ежегодно:* ◊ гастринома:

- гастрин (с 20-летнего возраста); ◊ инсулинома:

- гликемия натощак и инсулин (с 5-летнего возраста); ◊ другие НЭО:

- хромогранин А, глюкагон, вазоактивный интестинальный Аптид, панкреатический полипептид ежегодно (с 10-летнего возраста); ◊ МРТ, МСКТ или эндоУЗИ.

• *Для исключения гиперфункции аденогипофиза:*

◊ пролактин и ИФР-I ежегодно (с 5-летнего возраста);

◊ МРТ головного мозга 1 раз в 3 года (с 5-летнего возраста).

• *Для исключения карциноида тимуса и/или бронхов:* ◊ КТ или МРТ средостения каждые 1-2 года.

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от вида опухолей у данного пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Ростомян Л.Г., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ) // Проблемы эндокринологии. - 2011. - Т. 57. №3. - С. 3-10.
2. Рожинская Л.Я., Ростомян Л.Г., Тюльпаков А.Н. Аденомы гипофиза и синдром множественных неоплазий 1-го типа. // Consilium Medicum. - 2013. - Т. 15, №4. -

С. 70-75.

3. de Laat J.M. 1, Pieterman C.R., Weijmans M., Hermus A.R., Dekkers O.M., de Herder W.W., van der Horst-Schrivers A.N., Drent M.L., Bisschop P.H., Havekes B., Vriens M.R., Valk G.D. Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients // J. Clin. Endocrinol

Metab. - 2013 Oct. - Vol. 98 (10). - P. 4143-51.

4. Lairmore T.C., Govednik C.M., Quinn C.E., Sigmond B.R., Lee C.Y., Jupiter D.C. A randomized, prospective trial of operative treatments for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // Surgery. - 2014 Sep 24. pii: S0039-6060 (14) 00484-X.

5. Massironi S., Rossi R.E., Ferrero S., Cavalcoli F., Spampatti M.P., Conte D., Corbetta S., Peracchi M. An esophageal gastrointestinal stromal tumor in a patient with MEN1-related pancreatic gastrinoma: an unusual association and review of the literature // J. Cancer. Res. Ther. - 2014 Apr-Jun. - Vol. 10 (2). - P. 443-445.

6. Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V., Bilezikian J., Dralle H., Ebeling P.R., Melmed S., Sakurai A., Tonelli F., Brandi M.L.;Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012 Sep. -

Vol. 97 (9). - P. 2990-3011.

7. Ti L., L F. H., Ak R., Knigge U., U F.R. Primary hyperparathyroidism in young people. When should we perform genetic testing for multiple endocrine neoplasia 1 (MeN-1)? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014 Apr 14: jc20134491.

8. Tonelli F. How to follow up and when to operate asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1? // J. Clin. Gastroenterol. - 2014 May-Jun. -
Vol. 48 (5). - P. 387-389.

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

2-ГО ТИПА

Бельцевич Д.Г.

МЭН-2 это аутосомно-доминантный наследственный злокачественный синдром, который представляет 50% риск передачи по наследству.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

МЭН-2 встречается приблизительно у 1 на 30 000 человек. Различают МЭН-2А (синдром Сиппла) и МЭН-2В (синдрома Горлина). Все клинические подтипы МЭН-2 характеризуются наличием МРЩЖ.

МЭН-2А - наиболее распространенный клинический подтип синдрома МЭН-2, ассоциирован с герминальной *RET*-мутацией, характеризуется тремя компонентами: МРЩЖ, феохромоцитома и ПГПТ. Очень редко встречаются семьи с классическими признаками МЭН-2А и без доказанной *RET*-мутации. У пациентов с одним или двумя клиническими признаками МЭН-2А, для точной постановки диагноза, необходимо выявление REГ-мутации или определение клинических признаков МЭН-2А у других родственников первой степени родства. В отсутствии аутосомно-доминантного типа наследования или REГ-мутации для постановки диагноза необходимо наличие как минимум 2-х классических компонентов МЭН-2А.

Примерно у 90% носителей измененного гена развивается МРЩЖ, однако это зависит от мутации.

Риск развития унилатеральной или билатеральной феохромоцитомы составляет до 57%, и у 15-30% носителей развивается ПГПТ. В подавляющем большинстве случаев МЭН-2А развивается вследствие мутации, влияющей на цистеиновый остаток в кодонах 609, 611,618 и 620 в 10 экзоне и, наиболее часто, в 634 кодоне 11 экзона *RET*. Мутации в 634 кодоне *RET* могут также быть причиной возникновения лихеноидного амилоидоза кожи в некоторых семьях с МЭН-2А/семейной формой МРЩЖ.

Герминогенная мутация *RET* также обнаруживается в 10-40% случаев болезни Гиршпрунга и с большей частой ассоциирована с семейными формами. Болезнь Гиршпрунга представляет собой врожденное отсутствие тонкокишечной иннервации, приводящее к кишечной непроходимости в раннем детстве. При этом заболевании делеции, вставки, миссенс и нонсенс мутации выявляются на протяжении всего гена *RET*. Было установлено, что болезнь Гиршпрунга последовательно наследуется вместе с некоторыми активирующими мутациями при МЭН-2А и семейной форме МРЩЖ, правда, с достаточной низкой пенетрантностью. У всех этих пациентов мутации были обнаружены в 10-м экзоне.

Семейная форма МРЩЖ - вариант МЭН-2А типа с МРЩЖ во многих поколениях, но без феохромоцитомы или ПГПТ. Дифференциальный диагноз семейной формы МРЩЖ и МЭН-2А синдрома является достаточно трудной задачей. Наиболее строгое определение семейной формы МРЩЖ - это наследуемая во многих поколениях форма МРЩЖ, у членов семьи которой отсутствует фео-хромоцитома и ПГПТ. Менее строгое определение - наличие МРЩЖ у четырех членов одной семьи в отсутствии других компонентов МЭН-2А. Некоторые противоречия относительно данного синдрома основываются на точке зрения, что преждевременный диагноз семейной формы МРЩЖ при небольшом числе случаев МРЩЖ может маскировать возможное выявление феохромоцитомы. Как правило, манифестация МРЩЖ при семейной форме наступает в более позднем возрасте, чем МЭН-2А, и обладает более низкой фенотипической пенетрантностью.

Семейная форма МРЩЖ чаще всего ассоциирована с мутациями в 609, 611, 618, и 620 кодоне 10 экзона; в 768 кодоне 13 экзона и в 804 кодоне 14 экзона. Если заболевание ассоциировано с мутацией в 634 кодоне 11 экзона, то это почти никогда *C634R* и чаще всего *C634Y*. Опираясь на современные исследования генотипа и фентотипических проявлений, семейная форма МРЩЖ в настоящее время считается фенотипическим вариантом МЭН-2А с более низкой фенотипической пенетрантностью феохромоцитомы и ПГПТ. Такой вывод сделан на основании факта развития признаков МЭН-2А в некоторых семьях, в которых ранее предполагалось наличие семейной формы МРЩЖ.

МЭН-2В - наиболее редкая и наиболее агрессивная форма МЭН-2, при которой МРЩЖ развивается в раннем возрасте. Более чем в половине случаев причиной синдрома является вновь возникшая герминальная мутация *RET*. Как и МЭН-2А, МЭН-2В ассоциирован с феохромоцитомой. Самый ранний возраст выявления феохромоцитомы при *RET*-мутации в 918 кодоне - 12 лет. В двух группах пациентов с МЭН-2В, O?Riordain с соавт. и Leboulleux с соавт. определили средний возраст выявления феохромоцитомы - 23 (13-32) и 28 (17-33) лет соответственно. МЭН-2В отличается от МЭН-2А отсутствием ПГПТ и наличием ряда пороков развития.
Фенотипические признаки при МЭН-2В включают в себя:

• костно-мышечные нарушения: ◊ марфаноподобная внешность; ◊ полая стопа;

◊ воронкообразная грудная клетка; ◊ слабость проксимальных мыщц;

• ганглионейромы губ, передне-латеральной поверхности языка, конъюнктивы;

• миелинизация роговичного нерва;

• ганглионейроматоз и мальформация мочевого пузыря;

• интестинальный ганглионейроматоз.

Первоначальными проявлениями заболевания могут быть желудочно-кишечные симптомы: рвота, дегидратация, возможна также кишечная непроходимость, а также задержка роста. В одном из обследований пациентов с МЭН-2В у 90% из них отмечалась патология толстого кишечника, проявляющаяся с рождения копростазом. У двух третей пациентов развивается мегаколон, и около одной трети нуждаются в хирургическом лечении. Менее чем у 20% детей МЭН-2В манифестирует характерным фенотипом в течение первого года жизни, тогда как у 86%, 61% и 46% отмечается синдром сухого глаза, замедленная прибавка веса, нарушения питания, соответственно. Средний возраст клинической манифестации МРЩЖ при МЭН-2В составляет 10 лет, что значительно раньше, чем при МЭН-2А. Мутация *M918T* (16-й экзон) имеется у >95% пациентов с МЭН-2В, у 2-3% имеется скрытая мутация *A883F* в 15-м экзоне. Реже у пациентов с МЭН-2В имеется двойная *RET*-мутация.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Исследование на герминальную RET-мутацию дифференцирует спорадические случаи от наследственной формы МРЩЖ. Отдельные мутации могут указывать на предрасположенность к определенному фенотипу и клиническому течению. Это является важным, так как пациенту часто требуется медицинское наблюдение и раннее выявление феохромоцитомы и ПГПТ, у родственников пациента может существовать риск развития МРЩЖ. Обнаружение *RET*-мутации может склонить к проведению ПТЭ и интраоперационной ревизии ОЩЖ. Приблизительно у 95% пациентов с МЭН-2А и МЭН-2В и у 88% больных с семейной формой МРЩЖ удается выявить *RET*-мутацию. Кроме того, у 1-7% очевидных наблюдений спорадической формы выявляется RET-мутация, включая приблизительно 2-9% вновь возникших герминальных мутаций. RET-мутация с повышенной вероятностью обнаруживается у пациентов с многофокусным поражением и/или с МРЩЖ в детском возрасте.
Показания к исследованию герминальной RET-мутации:

• первичная С-клеточная гиперплазия, МРЩЖ или МЭН-2;

• отягощенный семейный анамнез в отношении МЭН-2 или семейной формы

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

МРЩЖ;

• интестинальный ганглионейроматоз;

• кожный амилоидоз по типу красного плоского лишая;

• кожный зуд в верхней части спины;

• болезнь Гирпшрунга.

В идеальном варианте, генетическое исследование *RET*-мутации в любой семье начинается с пациента, у которого имеются симптомы МЭН-2. При выявлении *RET*-мутации в семье генетическое исследование и консультирование должно быть предложено всем родственникам первой линии родства. Наличие или отсутствие семейной мутации у родственников является чрезвычайно важным для последующего ведения, в связи с чем некоторые эксперты настаивают на двукратном генетическом исследовании для окончательного подтверждения результата. В условиях, когда невозможно выполнить определения RET-мутации у больных членов семьи (ввиду смерти или других ситуаций), для установления причины заболевания генетическое исследование может быть предложено здоровым родственникам.

МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ МУТАЦИЙ ГЕНА RET

Большинство генетических лабораторий исследуют пациентов на предмет мутаций в 5-ти наиболее часто мутирующих кодонах в10и11 экзонах (C634R,

C609, C611, C618 и C620). Кроме того, при отсутствии изменений проводится дополнительное секвенирование 13,14, 15 и/или 16 экзонов; реже исследуется 8 экзон. Как правило, стоимость исследования тем больше, чем больше экзонов секвенируется. Несколько лабораторий секвенируют целиком ген *RET,* стоимость такого исследования существенно выше. Большинство лабораторий используют двухэтапный анализ - вначале секвенируют наиболее часто подверженные мутациям участки экзонов; затем, по назначению лечащего врача и в том случае, если при первичном анализе мутация не была выявлена, проводят секвенирование оставшихся экзонов RET. При использовании этапных методов анализа существует риск пропустить редкие мутации.
Информирование пациента (или его законного опекуна) о риске наличия врожденной RET-мутации у членов семьи в идеальном варианте должно быть выполнено в условиях генетической консультации. Уведомление должно включать информацию о тяжести заболевания, возможных методах лечения и профилактики. Пациенту рекомендуется сообщить о необходимости предупреждения потенциально подверженных заболеванию родственников. В свою очередь, врач не должен разглашать конфиденциальную информацию относительно генетического исследования или медицинского заключения без согласия пациента.

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ У НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ ГЕНА RET

У пациентов с МЭН-2 может использоваться как предимплантационная, так и пренатальная диагностика. Это позволяет предварительно выявить семейную *RET*-мутацию при исследовании плода или эмбриона. Пренатальная диагностика выполняется в первом или втором триместре при исследовании образца ворсинок хориона или материала амниоцентеза соответственно. Предимплантационная генетическая диагностика - технология, применяемая при экстракорпоральном оплодотворении. При этом выделяется единичная клетка эмбриона и исследуется на предмет *RET*-мутации. Непораженные эмбрионы переносятся в полость матки. Следовательно, с помощью предимплантационной генетической диагностики можно потенциально избавить семью от заболевания посредством имплантации только тех эмбрионов, у которых отсутствует *RET*-мутация. Роль предимплан-тационной генетической диагностики в случае заболевания с началом в зрелом возрасте остается спорной, данное исследование в основном применяется при синдромах с началом заболевания в молодом возрасте, с достоверным риском злокачественных новообразований и с ассоциированной заболеваемостью или смертностью.
Предимплантационная генетическая диагностика может быть выполнена для пациентов с МЭН-2 и выявленной RET-мутацией:
• при среднем возрасте манифестации заболевания до 30 лет;

• для мутаций АТА уровеня В и D;

• при риске метастатического поражения МРЩЖ в первые месяцы жизни

(при МЭН-2В);

• при риске фенотипической реализации сочетания >90% вероятности МРЩЖ и >57% вероятности феохромоцитомы.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТИРЕОИДЭКТОМИЯ

В это понятие входит тиреоидэктомия у пациентов в отсутствии клинических проявлений с доказанной RET-мутацией, без узловых образований щитовидной железы >5 мм и/или измененных лимфатических узлов (по данным УЗИ). Пациенты с МЭН-2, у которых при обращении выявляется определяемый пальпаторно МРЩЖ, имеют, как правило, плохой прогноз в отношении полного излечения.

На седьмом международном семинаре по МЭН была разработана система классификации для мутаций *RET* в зависимости от агрессивности МРЩЖ. Цель

классификации состояла в том, чтобы предложить рекомендации по срокам ПТЭ, предсказать определенный фенотип и установить, кто из пациентов нуждается в скрининге феохромоцитомы.

АТА уровень D мутаций означает самый высокий риск для МРЩЖ. Данная мутация включает 883 и 918 кодоны и ассоциирована с наиболее ранней манифестацией заболевания, самым высоким риском метастазирования и смертности. АТА уровень С мутаций характеризуется более низким, но все еще существенным риском агрессивного течения МРЩЖ и включают в себя мутации в кодоне 634. АТА уровень В определяют еще более низкий уровень агрессивности МРЩЖ и включают в себя мутации *RET* в 609, 611, 618, 620, и 630 кодонах. АТА уровень А мутаций предопределяют наименьший риск. При сравнении с пациентами аналогичного возраста, у которых имеется АТА уровень В мутация, у данной группы больных уровень кальцитонина ниже, выявляется меньшая стадия опухолевого распространения, прогноз по уровню биохимических показателей лучше, при условии, что ПТЭ была выполнена до 4-летнего возраста. АТА уровень А мутации включают *RET*-мутации в 768, 790, 791, 804, и 891 кодонах. Помимо разделения на 4 уровня (A-D), имеются также определенные различия в течении МРЩЖ и развитии симптомов МЭН-2А между разными RET-мутациями в пределах одного АТА уровня.
За исключением ситуаций наименьшего риска, пациентам с герминальной *RET*-мутацией необходимо выполнить ПТЭ (табл. 4). На конференции МЭН-97 были приняты рекомендации, что показания к хирургическому лечению должны основываться на результатах генетического исследования RET-мутации пациентов с МЭН-2. АТА уровни B-D *RET*-мутаций ассоциированы с

https://t.me/medicina_free

практически полной фенотипической пенетрантностью МРЩЖ в молодом возрасте и при наличии метастазирования, характеризуются низким уровнем излечения и высоким уровнем смертности. Было показано, что ранняя диагностика и хирургическое лечение МРЩЖ в этих группах риска АТА достоверно влияют на ассоциированную с заболеванием смертность.

АТА-А *RET*-мутации включают в себя определенную группу фенотипов, которые характеризуются поздним возникновением МРЩЖ и менее агрессивным течением. Тем не менее, фенотипические проявления данной группы *RET*-мутации гетерогенны и могут различаться между *RET*-мутациями.

Таким образом, основная дискуссия в настоящее время затрагивает сроки проведения ПТЭ в детском возрасте, вопрос о целесообразности выполнения хирургического лечения не обсуждается.

При принятии решения о времени ПТЭ рассматриваются следующие критерии:

• минимальный возраст ребенка, с описанным в литературе метастатическим поражением;

• наиболее типичный возраст развития МРЩЖ при определенном генотипе;

• результаты определения базального/стимулированного кальцитонина;

• данные ежегодного УЗИ шеи;

• возраст развития МРЩЖ у родственников;

• комбинация всех вышеперечисленных факторов.

ПТЭ необходимо выполнять, главным образом, с целью предотвращения мета-стазирования. Кроме того, тиреоидэктомия, выполненная до метастатического поражения лимфатических узлов, позволяет избежать проведения центральной лимфодиссекции - процедуры, которая ассоциирована с более высоким риском гипопаратиреоза и пареза голосовых связок. Отсрочка тиреоидэктомии обосновывается безопасностью операции в более позднем детском возрасте ввиду технических трудностей у совсем маленьких пациентов, также в раннем детском возрасте лечение ятрогенного гипопаратиреоза

представляет собой более трудную задачу. Тиреоидэктомия или паратиреоидэкто-мия у детей сопряжена с более высоким уровнем осложнений, нежели у взрослых, и проходит с лучшими результатами при проведении опытными специалистами. Также имеется несомненная польза в отсрочке возможного ятрогенного гипопа-ратиреоза. Как правило, опытные хирурги отмечают сравнительно небольшое преимущество в отсрочке тиреоидэктоми до 3-5-летнего возраста.

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Развитие феохромоцитомы в детском возрасте при МЭН-2 встречается редко. Феохромоцитомы при МЭН-2 - внутринадпочечниковые и доброкачественные. Феохромоцитома при наличии *RET*-мутаций 918 и 634 была описана в литературе с 12-летнего возраста, среднее время манифестации при наблюдении - около 20 лет. При наличии АТА уровень В мутаций, включая 609 мутацию, самый молодой возраст манифестации феохромоцитомы составил 19 лет, тогда как самый молодой возраст при наличии АТА уровень А мутации составил 28 лет. При исследовании группы из 206 носителей *RET*-мутации, было показано, что 5 перцентиль возраста выявления феохромоцитомы при наличии *RET*-мтуаций приходился на четвертую и пятую декады жизни. Таким образом, ежегодный скрининг феохромоцитомы должен проводиться с 12-летнего возраста у носителей RET-мутации в 918, 634 и 630 кодонах и с 20-летнего возраста при мутациях в остальных кодонах.

Определение содержания фракционированных метанефринов в плазме крови или в моче является наиболее точным методом скрининга феохромоцитомы. При МЭН-2 преимущественный тип опухолевой секреции - адреналиновый, в связи с этим закономерным является выявление высокого уровня метанефрина, как метаболита адреналина. При наличии вненадпочечниковой феохромоцито-мы, изолированном многократном повышении норметанефрина при нормальном уровне метанефрина - диагноз МЭН-2 маловероятен.
При МЭН-2 любое образование в надпочечниках, выявленное топическими методами визуализации, должно трактоваться, как феохромоцитома. Уровень метанефрина коррелирует с размером опухоли. При опухоли, выявленной при профилактическом наблюдении пациента с RET-мутацией, размер образования, как правило, небольшой, с чем связано большое количество ложноотрицательных результатов по уровню метанефрина.

Учитывая высокий риск для плода и матери, женщины с *RET*-мутацией, ассоциированной с МЭН-2, перед планированием беременности или в случае незапланированной беременности как можно раньше должны быть обследованы лабора-торно на наличие феохромоцитомы.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Развитие ПГПТ при МЭН-2 в детском возрасте происходит редко. В двух масштабных исследованиях пациентов с МЭН-2А, страдающих ПГПТ, средний возраст выявления заболевания составил 38 лет.

Обследование на наличие ПГПТ должно включать в себя исследование общего или ионизированного кальция (с или без определения уровня ПТГ в сыворотке крови). Обследование должно проводиться:

• ежегодно, начиная с 8-летнего возраста, у носителей RET-мутации в кодонах

630 и 634;

• ежегодно, начиная с 20-летнего возраста, у носителей других *RET*-мутаций

при МЭН-2А;

• периодически, начиная с 20-летнего возраста, при *RET*-мутации, ассоциированной только с семейной формой МРЩЖ.

ЛЕЧЕНИЕ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выполнение ПТЭ у пациентов с **МЭН-2В** в течение первого года жизни должно выполняться строго в условиях высокоспециализированной медицинской помощи, предотвращение гипопаратиреоза, как осложнения, должно представлять первоочередную задачу.

У пациентов с МЭН-2В при проведении ПТЭ в течение первого года жизни выполнение профилактической центральной лимфаденэктомии не является обязательным этапом, за исключением следующих случаев:
• когда имеется подтверждение метастазов в лимфатические узлы;

https://t.me/medicina_free

• размер узлового образования щитовидной железы более 5 мм (независимо от возраста);

• уровень базального сывороточного кальцитонина больше 40 пг/мл у детей старше 6 мес.

Во всех этих случаях существует вероятность более распространенного процесса, который требует дальнейшего наблюдения пациента

Как правило, найти пациента с МЭН-2В старше 1 года с узловыми образованиями щитовидной железы менее 5 мм, отсутствием патологии со стороны шейных лимфатических узлов и уровнем сывороточного кальцитонина менее 40 пг/мл практически невозможно. У большинства пациентов с МЭН-2В заболевание диагностируется позже и при обследовании определяется значительное повышение уровня кальцитонина и имеются очевидные метастазы в лимфатические узлы. Согласно исследованиям, при выполнении хирургического лечения у детей с МЭН-2В к 10-летнему возрасту у половины из них имеются метастазы в шейные лимфатические узлы, в то время как у остальных отмечается персистенция или рецидив заболевания при долговременном наблюдении, и только у четверти пациентов сохраняется ремиссия.

Проведение ПТЭ у пациентов с **МЭН-2А** или семейной формой МРЩЖ от 3 до 5 года жизни должно осуществляться в условиях высокоспециализированного учреждения, выполнение профилактической центральной лимфаденэктомии не показано, за исключением:

• доказанных метастазов в лимфатические узлы;

• размера узлового образования щитовидной железы более 5 мм (в любом возрасте);

• базального уровеня сывороточного кальцитонина >40 пг/мл.

У пациентов с МЭН-2А или семейной формой МРЩЖ старше 5 лет, при размере всех узловых образований щитовидной железы менее 5 мм по данным УЗИ и при уровне сывороточного кальцитонина <40 пг/мл, рекомендуется выполнить ПТЭ. Тем не менее нет доказательств в пользу ПТЭ, потому что при уровне каль-цитонина менее 40 пг/мл метастазирование процесса не характерно. Метастазы в лимфатические узлы редко встречаются у пациентов до 11-летнего возраста (3%), также при их наличии хирургическое удаление приводит к стойкой ремиссии только у трети больных, в то время как у 6% детей после центральной лимфаденэктомии отмечаются явления персистирующего гипопаратиреоза. В процессе хирургического вмешательства необходимо удалить всю ткань щитовидной железы, в том числе бугорок Цукеркандля, пирамидальную долю, ткань верхних полюсов. Если базальный уровень кальцитонина более 40 пг/мл, существует более высокий риск метастазов в лимфатические узлы и необходимо дальнейшее обследование.
У пациентов с МЭН-2А, в случае семейного анамнеза ПГПТ или при наличии *RET*-мутации, ассоциированной с достоверным риском ПГПТ, деваскуляризиро-ванные здоровые ОЩЖ должны быть трансплантированы в мышцы предплечья.

МРЩЖ характеризуется высоким риском метастазирования в лимфатические узлы, в связи с чем оптимальным является предоперационное выявление метастазов при УЗИ шеи или их интраоперационное обнаружение, так как повторное оперативное вмешательство сопряжено с высоким риском осложнений. Учитывая эти данные, большинство авторов рекомендуют выполнять тотальную тиреоидэк-томию и профилактическое удаление центральной клетчатки шеи.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 2А

Хирургическое лечение. Для пациентов без предшествующих операций в области шеи и с выявленным ПГПТ к моменту планируемой тиреоидэктомии, хирургическое вмешательство по поводу ПГПТ может выполняться в виде:

• удаления только визуально увеличенных желез (с аутотрансплантацией в мышцу предплечья);

• субтотальной паратиреоидэктомии с оставлением одной или участка одной из ОЩЖ *in situ* (с аутотрансплантацией в мышцу предплечья);

• тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией в мышцу предплечья.

Необходимо выполнять аутотрансплантацию ОЩЖ в мышцу предплечья во всех случаях удаления ОЩЖ, за исключением случаев с функционирующим аутотрансплантантом. Это связано с высоким риском повторных операций в области шеи (как правило, при рецидивирующем МРЩЖ), в процессе которых велика опасность повреждения ранее оставленных *in situ* ОЩЖ, что приводит к стойкому гипопаратиреозу.

Медикаментозная терапия. Кальциймиметики повышают чувствительность рецепторов ОЩЖ к внеклеточному кальцию, тем самым уменьшая секрецию ПТГ. В ходе многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования была доказана способность кальциймиметика цинакальцета[р] достигать быстрого и долговременного снижения уровня сывороточного кальция и ПТГ у пациентов с ПГПТ.
Медикаментозная терапия ПГПТ при МЭН-2А может рассматриваться у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства, ожидаемой малой продолжительностью жизни и при персистирующем или рецидивирующем ПГПТ после одной или нескольких хирургических операций.

ЛЕЧЕНИЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

При выявлении феохромоцитомы необходимо провести хирургическое лечение после соответствующей предоперационной подготовки, лечение феохромоцитомы должно проводиться перед хирургическим вмешательством по поводу МРЩЖ или ПГПТ, предпочтительно с помощью лапароскопической адреналэктомии

Хирургическое вмешательство с сохранением коркового вещества надпочечника может рассматриваться при двусторонней феохромоцитоме, однако пациент должен быть информирован о высокой вероятности (25-50%) местного рецидива. Высокая вероятность осложнений при повторных операциях на надпочечниках, качество современной заместительной терапии НН являются аргументами против органосохраняющей тактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chambon G., Alovisetti C., Idoux-Louche C., Reynaud Ch., Rodier M., Guedj A.-M., Chapuis H., Lallemant J.G., Lallemant B. The Use of Preoperative Routine Measurement of Basal Serum Thyrocalcitonin in Candidates for Thyroidectomy due to Nodular Thyroid Disorders: Results from 2733 Consecutive Patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2011. -

Vol. 96. - N 1. - P. 75-81.

https://t.me/medicina_free

2. Elisei R., Romei C., Cosci B. et al. Brief report: RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 92. - N 12. - P. 4725-4729.

3. Elisei R., Romei C., Renzini G. et al. The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 Years experience at one single center // J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 2012. - Vol. 97. N 2. - P. 426-435.
4. Figlioli G., Landi S., Romei C., Elisei R., Gemignani F. Medullary thyroid carcinoma (MTC) and RET proto-oncogene: Mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form // Mutat. Res. - 2013. - Vol. 752. - P. 36-44.

5. Kloos R.T., Eng Ch., Evans D.B., Francis G.L., Gagel R.F., Gharib H., Moley J.F., Pacini F., Ringel M.D., Schlumberger M., Wells Jr S.A. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association // Thyroid. - 2009. -

Vol. 19. - N 6. - P. 565-612.

6. Romei C., Cosci B., Renzini G. et al. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial MTC (FMTC) // Clin. Endocrinol. - 2011. - Vol. 74. - № 2. - P. 241-247.

7. Romei C., Mariotti S., Fugazzola L., Taccaliti A., Pacini F., Opocher G., Mian C., Castellano M., degli Uberti E., Ceccherini I., Cremonini N., Seregni E., Orlandi F., Ferolla P., Puxeddu E., Giorgino F., Colao A., Loli P., Bondi F., Cosci B., Bottici V., Cappai A., Pinna G., Persani L., Verga U., Boscaro M., Castagna M.G., Cappelli C., Zatelli M.C., Faggiano A., Francia G., Brandi M.L., Falchetti A., Pinchera A., Elisei R. ItaMEN network, Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes (MEN 2): results from the ItaMEN network analysis on the prevalence of different genotypes and phenotypes // Eur. J. Endocrinol. - 2010. -

Vol. 163. - N 2. - P. 301-308.

8. Romei C., Pardi E., Cetani F., Elisei R. Genetic and Clinical Features of Multiple Endocrine Neoplasia Types 1 and 2 // J. Oncol. - 2012. - Vol. 2012. - P. 1-15.

9. Васильев Е.В., Румянцев П.О., Полякова Е.Ю., Исаев П.А., Любченко Л.Н., Немцова М.В., Залетаев Д.В. Молекулярная диагностика мутаций протоонкогена RET при различных формах медуллярного рака щитовидной железы // Молекулярная медицина. - 2004. - №4. - С. 54-60.

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

4-ГО ТИПА

Иловайская И.А.

СИНОНИМЫ

Синдром X (у животных моделей).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром МЭН с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором имеется поражение как минимум 2 эндокринных желез, среди которых наиболее часто встречаются ОЩЖ, опухоль аденогипофиза, опухоли надпочечников, опухоли репродуктивной системы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Не известна.

СКРИНИНГ

Не разработан.

ЭТИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Ген *CDKN1B* кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы p27 (KIP1), которая играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла, клеточной пролиферации и дифференциации. Повреждение экспрессии и/или локализации p27 (KIP1) часто наблюдается в опухолевых клетках, что также подчеркивает центральную роль этого агента в регуляции клеточного цикла. Недавно было обнаружено, что мутации *CDKN1B* ассоциированы с наследственными множественными эндокринными неоплазиями, которые выделили в отдельный синдром МЭН-4. Предполагается, что дефицит p27 может быть компенсирован в одних тканях и не компенсируется в других, в связи с чем наблюдается специфичное поражение эндокринных органов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При синдроме МЭН-4 встречаются те же опухоли, что и при синдромах МЭН-1 или 2А-2В типов, однако могут быть «необычные» сочетания опухоли аденогипо-физа и феохромоцитомы.

Клиническая картина будет зависеть от пораженных органов (см. соответствующие разделы).

В литературе описано малое количество наблюдений синдрома МЭН-4, поэтому пока нет данных о частоте встречаемости тех или иных опухолей при мутации

CDKN1B.

Генетическая диагностика

Примерно у 30% пациентов с множественным поражением эндокринных желез, характерных для синдрома МЭН-1 (например, сочетание ПГПТ и опухоли адено-гипофиза) не выявляется мутации гена *MEN1*.
Несмотря на то, что причиной синдрома МЭН-1 могут быть и регуляторные нарушения *MEN1,* у части таких пациентов определяется мутация *CDKN1B.*

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Не отличаются от таковых при других синдромах МЭН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

1. Lee M., Pellegata N.S. Multiple endocrine neoplasia syndromes associated with mutation of p27 // J. Endocrinol. Invest. - 2013 Oct. - Vol. 36 (9). - P. 781-787.

2. Occhi G. 1., Regazzo D., Trivellin G., Boaretto F., Ciato D., Bobisse S., Ferasin S., Cetani F., Pardi E., Korbonits M., Pellegata N.S., Sidarovich V., Quattrone A., Opocher G., Mantero F., Scaroni C. A novel mutation in the upstream open reading frame of the CDKN1B gene causes a MEN4 phenotype // PLoS Genet. - 2013 Mar. - Vol. 9 (3). - e1003350.

3. Sekiya T., Bronstein M.D., Benfini K., Longuini V.C., Jallad R.S., Machado M.C., Goncalves T.D., Osaki L.H., Higashi L., Viana-Jr J., Kater C., Lee M., Molatore S., Francisco G., Chammas R., Naslavsky M.S., Schlesinger D., Gama P., Duarte Y.A., Lebrão M.L., Zatz M., Meirelles O., Liberman B., Fragoso M.C., Toledo S.P., Pellegata N.S., Toledo R.A. p27 variant and corticotropinoma susceptibility: a genetic and in vitro study // Endocr. Relat.

Cancer. - 2014 Apr 28. - Vol. 21 (3). - P. 395-404.

Дополнительные иллюстрации

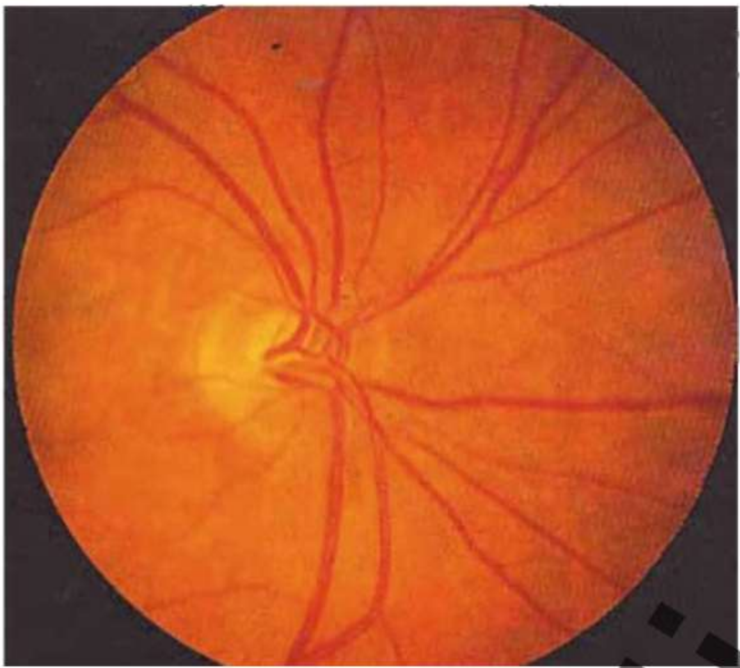


Рис. 1.15. Нормальная картина глазного дна

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 1.16. Современный ультразвуковой прибор для исследования заднего отрезка глаза и вид получаемого изображения в 3D-формате

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



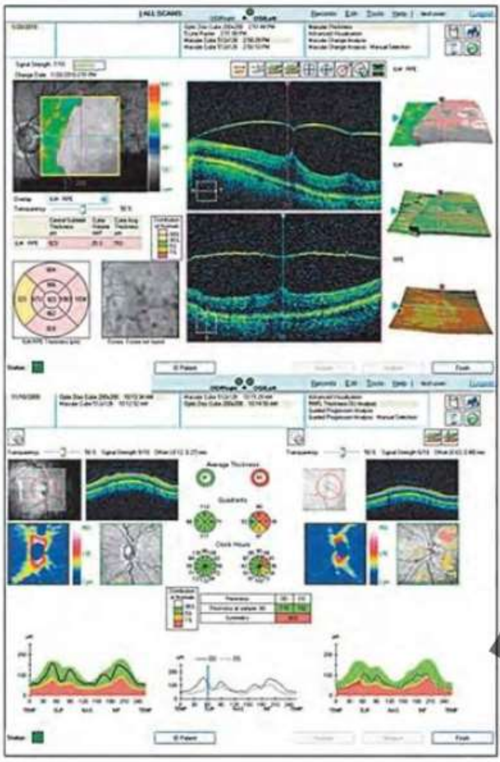


Рис. 1.18. Современный прибор оптической когерентной томографии для исследования сетчатки и вид получаемых данных

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

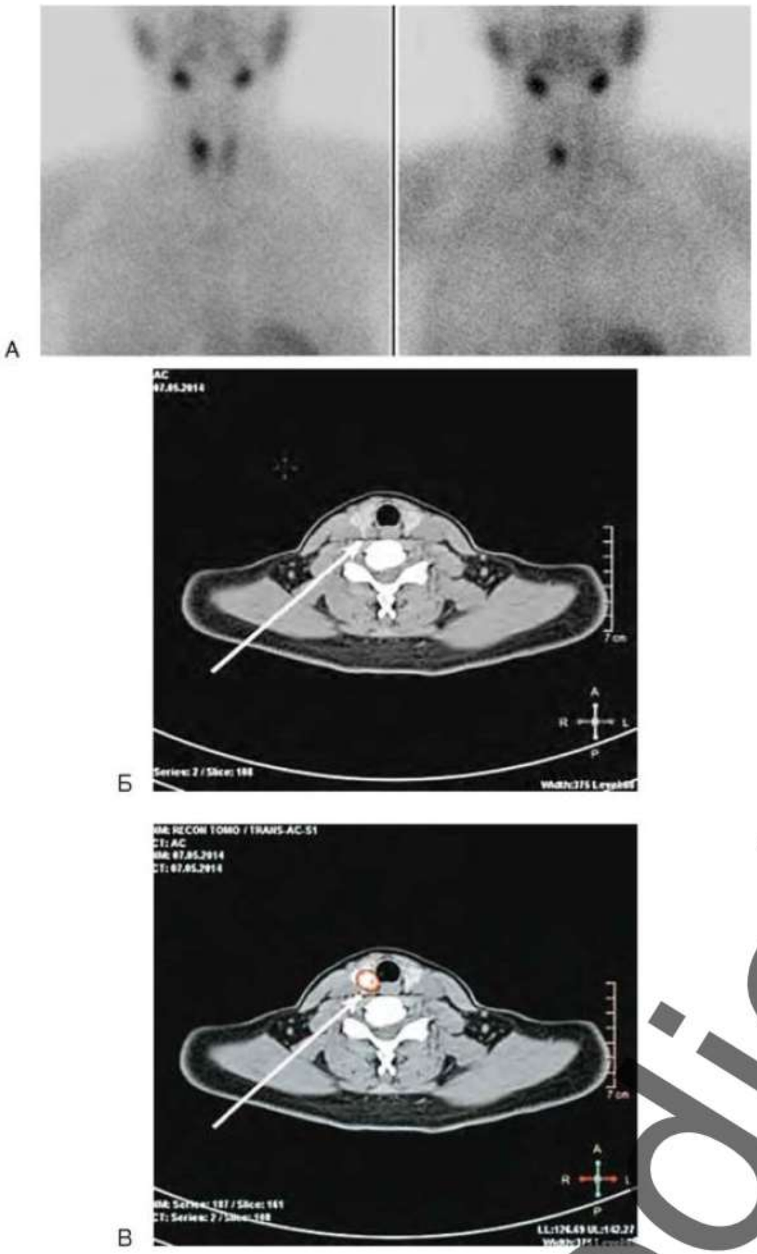


Рис. 3.58. Сцинтиграфия паращитовидных желез с ^{99m}Tc-технетрилом, совмещенная с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией шеи: А - планарная сцинтиграфия. Очаг гиперфиксации у верхнего полюса правой доли щитовидной железы; Б - компьютерная томограмма-срез. Дополнительное образование по задней поверхности правой доли щитовидной железы; В - однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Гиперфиксация радиоиндикатора в дополнительном образовании по задней поверхности правой доли щитовидной железы (указано стрелкой)

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

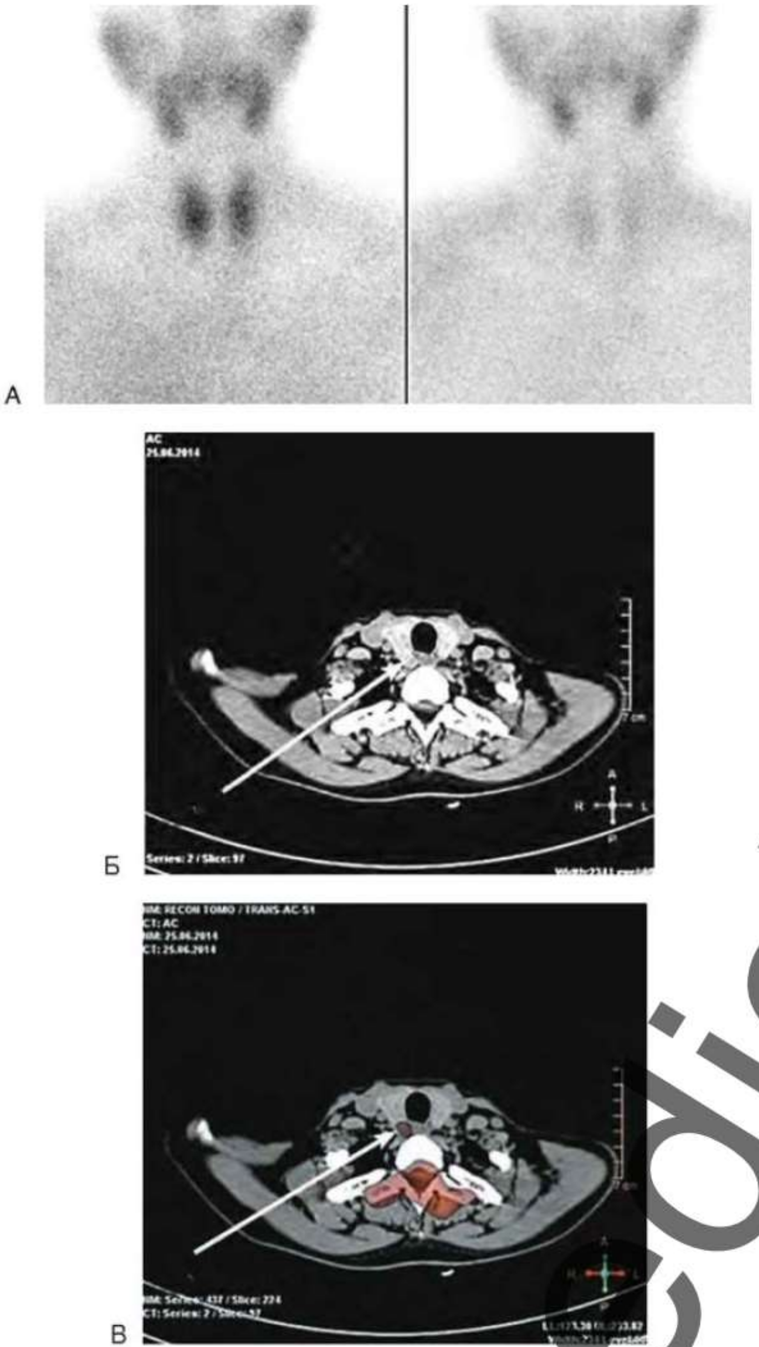


Рис. 3.59. Сцинтиграфия паращитовидных желез с ^{99m}Tc-технетрилом, совмещенная с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией шеи: А - планарная сцинтиграфия. Очаги гиперфиксации в проекции паращитовидных желез не определяются; Б - компьютерная томограммасрез. Дополнительное образование по задней поверхности правой доли щитовидной железы; В - однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Гиперфиксация радиоиндикатора в дополнительном образовании по задней поверхности правой доли щитовидной железы (указано стрелкой)

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 3.60. Сцинтиграфия всего тела с ^{123}I-метайодбензилгуанидином, совмещенная с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией брюшной полости: А - планарная сцинтиграфия. Очаг гиперфиксации в проекции верхнего этажа брюшной полости; Б - фронтальная компьютерная томограмма-срез. Дополнительное образование в забрюшинном пространстве; В - однофотонная

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

эмиссионная компьютерная томография. Гиперфиксация радиоиндикатора в дополнительном образовании в забрюшинном пространстве (указано стрелкой)



Рис. 3.61. Сцинтиграфия всего тела с ^{123}I-метайодбензилгуанидином, совмещенная с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией брюшной полости: А - планарная сцинтиграфия. Очаги патологической гиперфиксации не определяются; Б - аксиальная компьютерная томограмма-срез. Дополнительное образование в проекции правого надпочечника; В - однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Гиперфиксация радиоиндикатора в дополнительном образовании в проекции правого надпочечника (указано стрелкой)

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

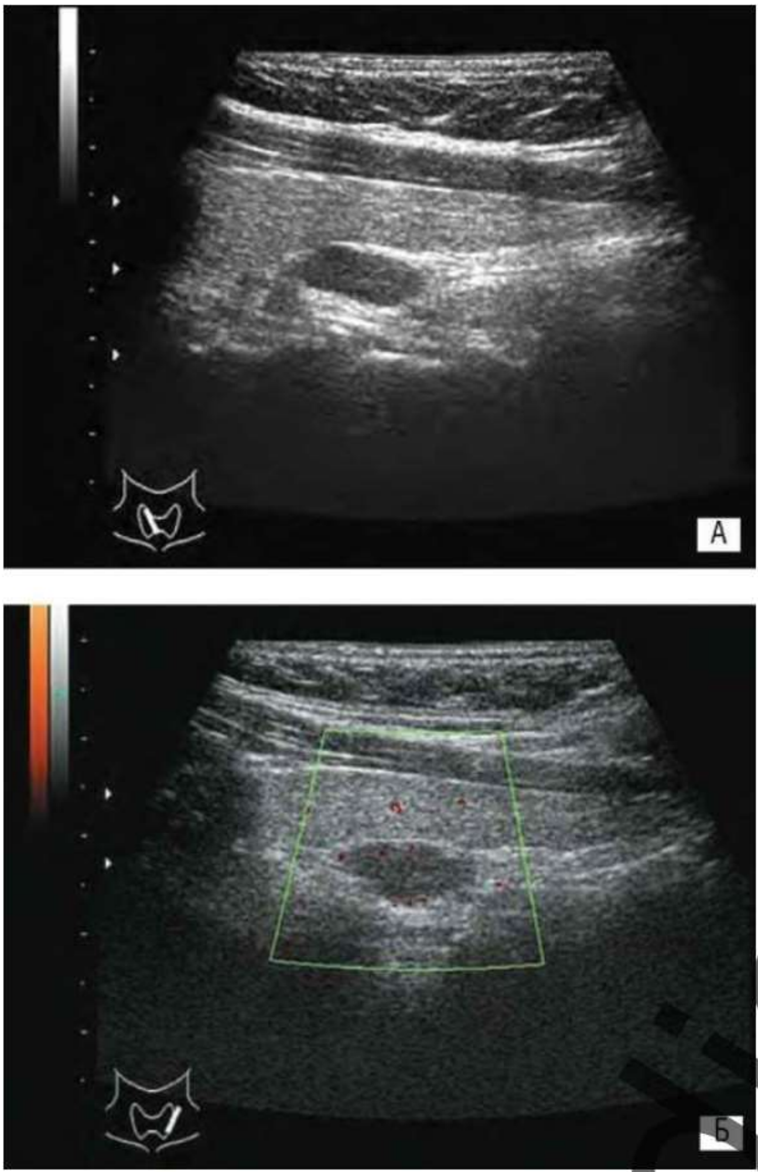


Рис. 3.62. Гиперплазия правой верхней околощитовидной железы (А); гиперплазия левой верхней околощитовидной железы. Продольный срез. Первичный гиперпаратиреоз (Б)

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

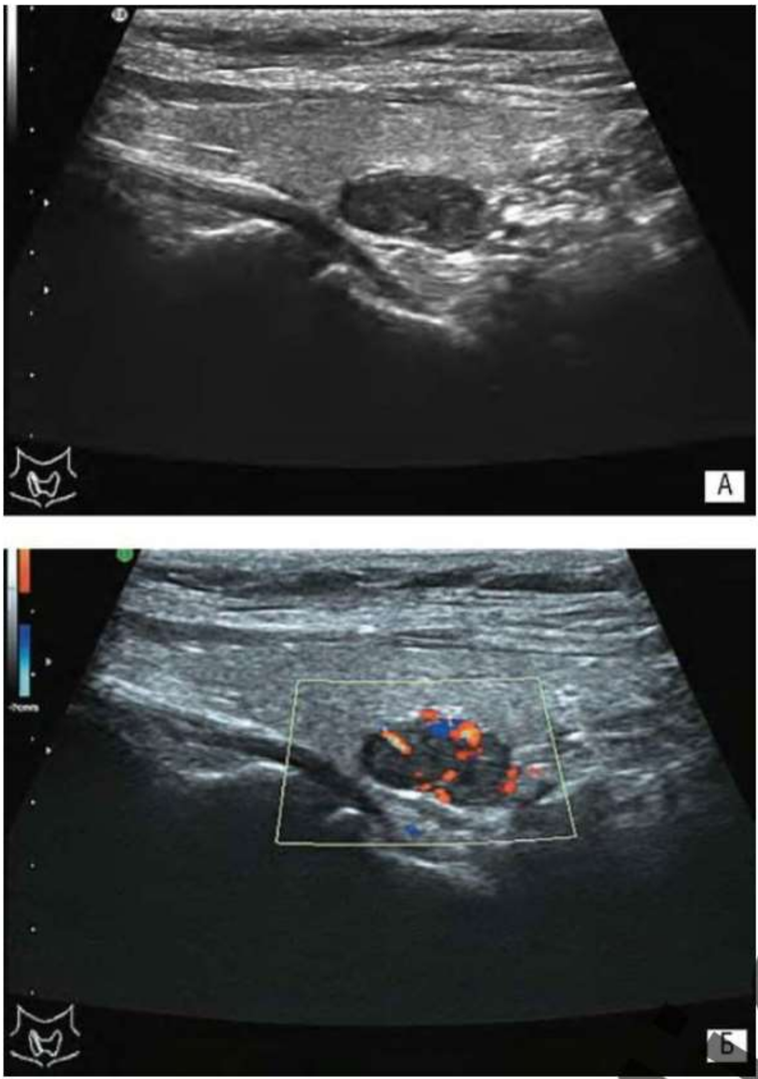


Рис. 3.64. Аденома правой верхней околощитовидной железы (А). Продольный срез; то же наблюдение. Допплерограмма (Б)

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free



Рис. 6.1. Внешний вид современного линейного ускорителя для проведения стереотаксического облучения

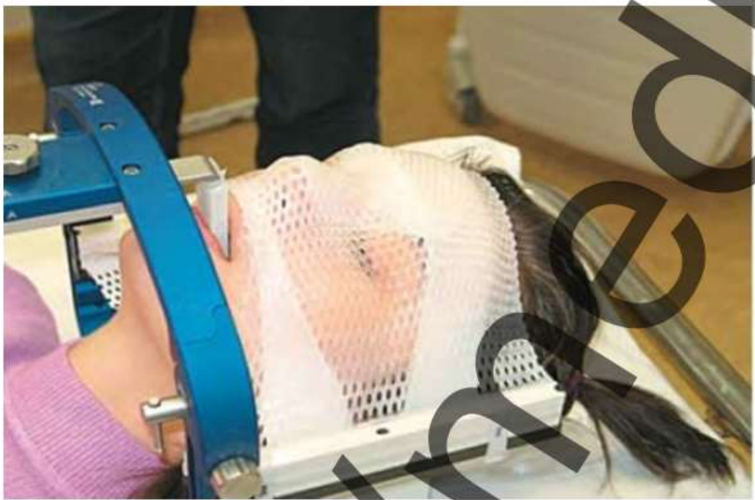


Рис. 6.2. Масочная фиксация головы для проведения стереотаксического облучения

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 6.3. Сканирование на спиральном компьютерном томографе

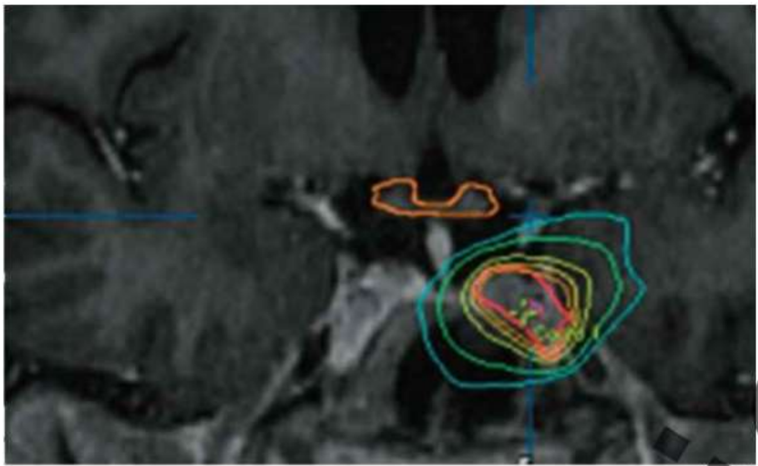


Рис. 6.4. Пример дозного распределения при планировании радиохирургического лечения пациента с аденомой гипофиза



Рис. 6.5. Позиционирование пациента перед лечением

https://t.me/medicina_free

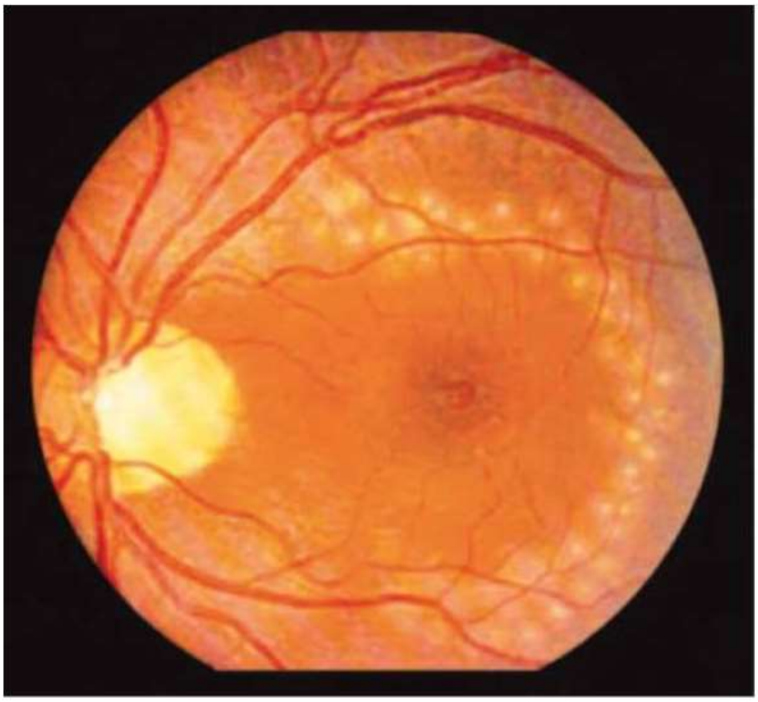


Рис. 9.1. Барьерная лазерная коагуляция сетчатки

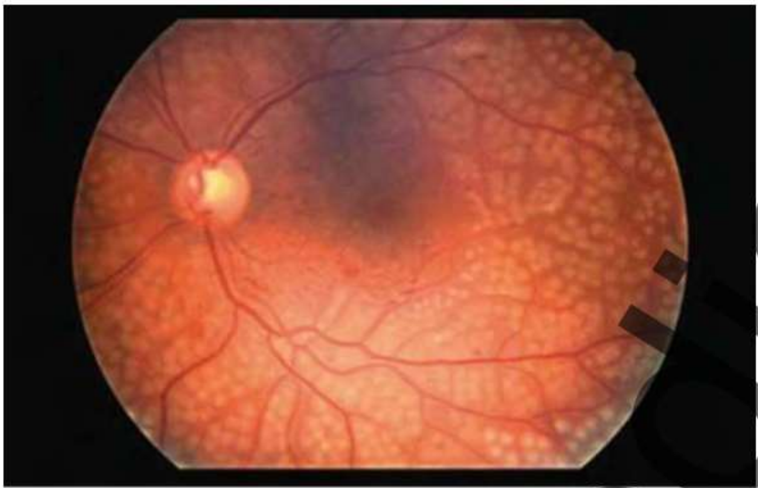


Рис. 9.2. Панретинальная лазерная коагуляция сетчатки

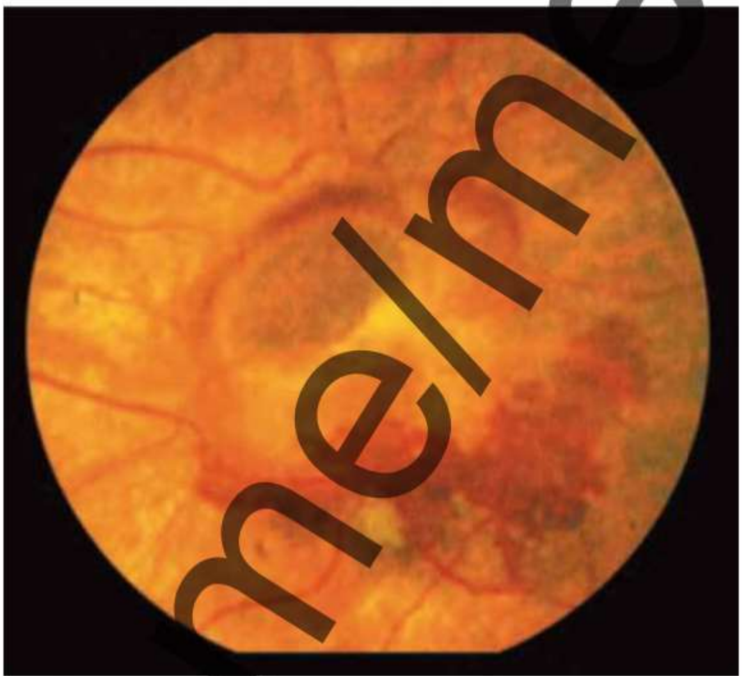


Рис. 9.3. Рецидивирующие кровоизлияния при диабетической ретинопатии

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

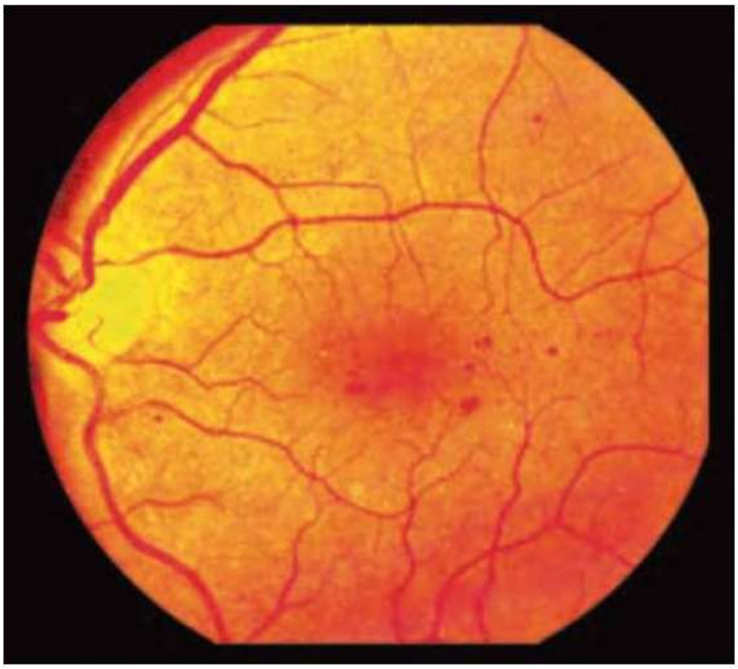


Рис. 10.9. Непролиферативная стадия диабетической ретинопатии. Микроаневризмы в макулярной и парамакулярной зонах

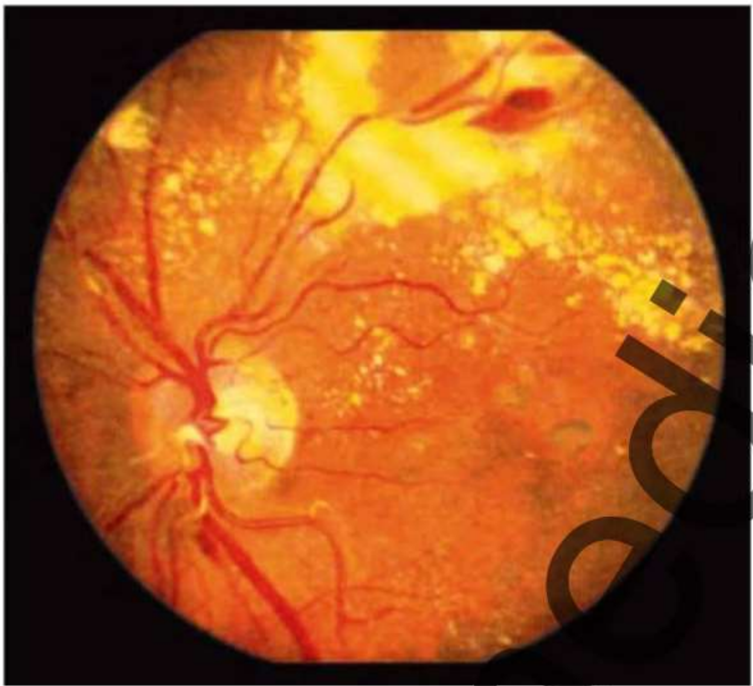


Рис. 10.11. Препролиферативная стадия диабетической ретинопатии. Отложения твердого и мягкого экссудата, геморрагии по ходу сосудов

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

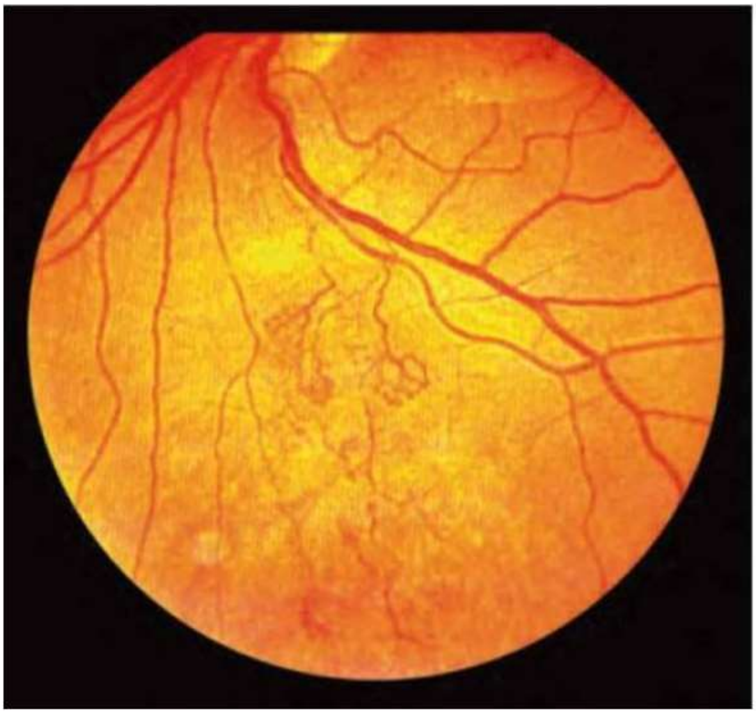


Рис. 10.13. Пролиферативная стадия диабетической ретинопатии. Неоваскуляризация на периферии сетчатки



Рис. 10.14. Пролиферативная стадия диабетической ретинопатии. Неоваскуляризация диска зрительного нерва

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

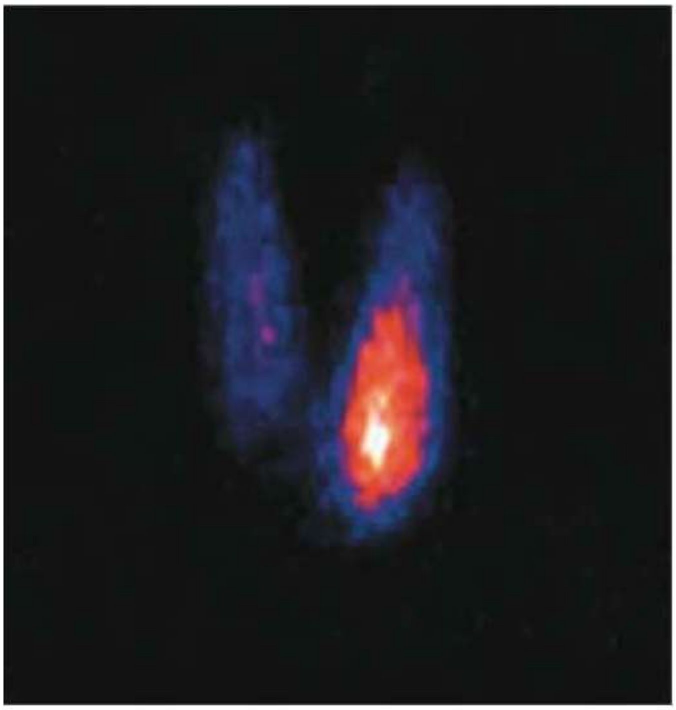


Рис. 13.6. Сцинтиграфия щитовидной железы: «горячий» узел левой доли



Рис. 17.1. Больной с синдромом парциальной нечувствительности к андрогенам

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Рис. 17.3. Больная с синдромом Тернера

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free